

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
4 juillet 2002 (04.07.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/051843 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 473/16, 473/40, A61K 31/52, A61P 31/00(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/04051(22) Date de dépôt international :
19 décembre 2001 (19.12.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/17009 26 décembre 2000 (26.12.2000) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOR-
DON-PALLIER, Florence [FR/FR]; 37, boulevard
Beethoven, F-78280 Guyancourt (FR). HAESSLEIN,
Jean-Luc [FR/FR]; 72, rue du Général de Gaulle, F-77181
Courtry (FR).(74) Mandataire : VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Aventis
Pharma S.A., 102, route de Noisy, F-93235 Romainville
Cedex (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG,
BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD,
GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT,
LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO,
SG, SI, SK, TN, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité
de la demande antérieure (règle 4.17.iii) pour toutes les
désignations
- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv) pour US
seulement

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL PURINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND USE AS MEDICINES

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE LA PURINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE
DE MEDICAMENTS(57) Abstract: The invention concerns novel products of formula (I), wherein: Rx represents -(Z)n-R1 with Z representing in partic-
ular -CH2- or -(CH2)2-NH, n represents the integer 0 or 1 and R1 represents in particular hydrogen, phenyl, -CH2-phenyl, pyridyl,
alkyl, piperidinyl optionally substituted; Ry represents the radical (II), wherein: D1 and D2 represent in particular hydrogen and
-NH2 optionally substituted, said products being in all the isomeric forms and salts, as medicines.(57) Abrégé : L'invention a pour objet de nouveaux produits de formule (I), dans laquelle : Rx représente - (Z)n-R1 avec Z repré-
sente notamment -CH2- ou -(CH2)2-NH, n représente l'entier 0 ou 1 et R1 représente notamment hydrogène, phényle, -CH2-phényle,
-CH2-phényle, pyridyle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitués, Ry représente le radical : (II), dans lequel D1 et D2 repré-
sentent notamment hydrogène et -NH2 éventuellement substitué, ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre
de médicaments.

WO 02/051843 A1

DERIVES DE LA PURINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION A
TITRE DE MEDICAMENTS

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la purine, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de la purine.

10 L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés de la purine.

 Les produits de la présente invention peuvent notamment posséder des propriétés inhibitrices de protéines kinases. De telles protéines kinases peuvent posséder des caractéristiques particulières.

15 Les produits de la présente invention peuvent ainsi être dotés d'un effet inhibiteur vis-à-vis de kinases activatrices des protéines-kinases cycline-dépendantes appelées 'cdk'. L'étude des mécanismes moléculaires qui contrôlent le cycle cellulaire a permis de mettre en évidence le rôle des cdk ainsi définies : ces Cdk sont des régulateurs essentiels du cycle de division cellulaire les cdk sont des protéines constituées d'au moins deux sous-unités, une sous-unité catalytique (dont cdc2 est le prototype) et une sous-unité régulatrice (cycline). On connaît ainsi un certain nombre de cdk. Les cdk forment donc des complexes protéiques dont chacun est impliqué dans une phase du cycle cellulaire. De nombreux documents de la littérature décrivent l'existence et le rôle des cdk et à titre d'exemple, on peut citer

20 notamment le document WO 97/20842.

 Plusieurs inhibiteurs de kinases ont été décrits comme la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomoucine).

35 De telles protéines kinases activatrices de Cdk sont notamment celles de champignons pathogènes qui causent des maladies infectieuses dans l'organisme humain. Comme champignons pathogènes, dans le cadre de la présente

invention, on peut citer *Candida albicans* mais par exemple et tout aussi bien : *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida quilliermondii*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae* ou *Candida rugosa* ou encore des mycètes du type *Saccharomyces cerevisiae*, du type *Aspergillus* ou *Cryptococcus* et notamment, par exemple, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* ou encore des mycètes des classes des phycomycètes or eumycètes en particulier les sous-classes de basidiomycètes, ascomycètes, méhiascomycétales (levure) and plectascales, gymnascales (champignon de la peau et des cheveux) ou de la classe des hyphomycètes, notamment les sous-classes conidiosporales and thallosporales parmi lesquels les espèces suivantes : *mucor*, *rhizopus*, *coccidioides*, *paracoccidioides* (blastomyces, *brasiliensis*), *endomyces* (blastomyces), *aspergillus*, *menicium* (*scopulariopsis*), *trichophyton*, *epidermophyton*, *microsporon*, *piedraia*, *hormodendron*, *phialophora*, *sporotrichon*, *cryptococcus*, *candida*, *geotrichum*, *trichosporon* ou encore *toropsulosis*, *pityriasis Versicolor* ou *Erythrasma*. Parmi de telles champignons pathogènes, on peut citer tout particulièrement *Candida albicans*.

On peut noter que les premières kinases activatrices de Cdk de champignons ont été identifiées chez *Saccharomycès cerevisiae* et *Schizosaccharomycès pombe*. L'activation des Cdk nécessite à la fois la fixation d'une molécule de cycline et la phosphorylation de la Cdk sur un résidu thréonine conservé, situé dans une région appelée 'boucle T'. Il a été montré que cette phosphorylation est effectuée par une kinase appelée 'kinase activatrice des Cdk' ou 'CAK'. A titre de complément d'information sur ces 'CAK', on peut citer les contenus des documents référencés comme suit :

- 'Solomon, Trends Biochem. Sci. 19, 496-500 (1994)
- 'Buck et al, EMBO J., 14(24), 6173-83 (1995)
- 'Damagnez et al, EMBO J., 14(24), 6164-72 (1995)

Chez la levure *Saccharomycès cerevisiae*, on a identifié une

kinase responsable de l'activité CAK que l'on a appelée CIV1. A titre de complément d'information sur ces 'CIV1', on peut citer les contenus des documents référencés comme suit :

- Thuret et al, Cell, 86(4), 1996)

5 - Kaldis et al, Cell, 86(4), 553-564 (1996),

Espinosa et al, Science, 273(5282), 1714-1717 (1996)

Une telle activité CAK telle que définie ci-dessus essentielle pour la survie et la division cellulaire a été retrouvée et identifiée chez des champignons pathogènes

10 telles que notamment Candida albicans : la séquence du gène codant pour cette protéine CIV1 chez Candida albicans appelée CaCIV1 et la protéine CaCIV1 ont été identifiés. Une telle séquence et sa protéine sont clairement définies dans la demande de brevet française n° 9710287.

15 On a maintenant, et c'est l'objet de la présente invention, trouvé des produits de formule (I) telle que définie ci-après qui peuvent posséder des propriétés inhibitrices de protéines kinases CIV1 de champignons, ces protéines kinases étant activatrices de Cdk.

20 Ainsi la présente invention concerne des produits de formule (I) telle que définie ci-après qui peuvent posséder notamment des propriétés inhibitrices d'une telle protéine CIV1 que l'on peut trouver dans différents champignons tels que définis ci-dessus.

25 La présente invention est ainsi notamment relative à des produits de formule (I) telle que définie ci-après qui peuvent posséder plus particulièrement des propriétés inhibitrices de la protéine kinase CaCIV1 de Candida albicans telle que définie ci-dessus et décrite dans la demande de
30 brevet française n° 9710287.

De tels inhibiteurs d'une protéine CIV1 essentielle pour la survie cellulaire de levures peuvent être utilisés comme agents antifongiques, soit en tant que médicaments soit sur le plan industriel.

35 Leurs propriétés inhibitrices permettent ainsi d'utiliser des produits de la présente invention comme fongicides pour traiter des maladies causées par de telles champignons pathogènes.

De tels fongicides sont également l'objet de la présente invention.

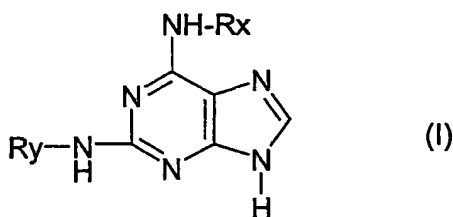
Des produits de la présente invention peuvent ainsi notamment être utilisés comme fongicides de *Candida albicans*.

5 Le spectre des infections fongiques connues s'étend de l'attaque fongique de la peau ou des ongles à des infections mycotiques plus graves d'organes internes. De telles infections et les maladies qui en résultent sont identifiées comme des mycoses. Des substances antimycotiques à effets
10 fongistatiques ou fongicides, sont utilisées pour le traitement de ces mycoses.

La présente invention concerne également le procédé de préparation de tels inhibiteurs, leur utilisation comme agent antifongiques et les compositions pharmaceutiques contenant
15 de tels inhibiteurs.

La présente invention a pour objet l'utilisation des produits de formule (I) :

20



25 dans laquelle :

Rx représente $-(Z)_n-R_1$ avec

Z représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-COO-$, $-CONH-$ ou $-(CH_2)_2-NR_6-$,

n représente l'entier 0 ou 1,

30 R_1 est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle, $-CH_2$ -aryle, $-SO_2$ -aryle, hétérocyclique, $-CH_2$ -hétérocyclique, alkyle et $-SO_2$ -alkyle,

Ry représente le radical phényle éventuellement substitué ou le radical :

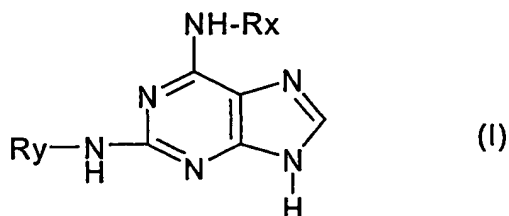
35



avec D1 et D2 soit, identiques ou différents, sont choisis

- parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR₅, soit forment ensemble le radical =O ou =N-OR₄,
- 5 R₄ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle ou aryle,
- R₅ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc),
- 10 R₆ représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués,
- tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 15 tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf spécifié),
- tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle, phényle et hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement
- 20 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux à fonction acide et isostères d'acide et les radicaux -NHR₄, NR₄R₄', -COR₄, -
- 25 COOR₄ et -CONHR₄ dans lesquels R₄ a la signification indiquée ci-dessus et R₄', identique ou différent de R₄, est choisi parmi les valeurs de R₄,
- tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs
- 30 radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone,
- tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
- 35 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule

(I), pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques.
La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus des produits de formule (I):



10

dans laquelle :

Rx représente $-(Z)_n-R1$ avec

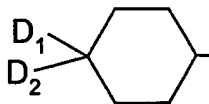
Z représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-COO-$, $-CONH-$ ou $-(CH_2)_2-NR_6-$,

15 n représente l'entier 0 ou 1,

R1 est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle, $-CH_2$ -aryle, $-SO_2$ -aryle, hétérocyclique, $-CH_2$ -hétérocyclique, alkyle et $-SO_2$ -alkyle,

Ry représente le radical:

20



avec D1 et D2 soit, identiques ou différents, sont choisis
25 parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR_5 , soit forment ensemble le radical $=O$ ou $=N-OR_4$,

R4 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
30 cycloalkyle ou aryle,

R5 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical $-COOtBu$ (Boc),

R6 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone

35 éventuellement substitués,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou

- ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf spécifié),
tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement
- 5 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux -NHR₄, -COR₄, -COOR₄ et-CONHR₄ dans lesquels R₄ a la signification indiquée ci-dessus
- 10 et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide, tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone,
- 15 tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
- 20 raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobu-
- 25 tyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isoheptyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy
- 30 linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode,
- 35 - le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle et tout particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle,
- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés,

monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphthyle.

- le terme radical hétérocyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué au plus de 6 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote : un tel radical hétérocyclique désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents. On peut citer notamment le radical dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, triazolyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle ; on peut citer également des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéro-atome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle ou purinyle. On peut citer tout particulièrement les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothiényle, pyrrolyle, pyrrolinyle et pyrrolidinyle.

- le terme fonction acide ou isostère d'acide désigne le radical carboxy libre, salifié ou estérifié, le radical tétrazolyle libre ou salifié, ou les radicaux :

- SO_3H , $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{V}$, $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{V}$, $\text{NH}-\text{CO}-\text{V}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{V}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{V}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{V}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{V}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{V}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$,

- CO NH-SO₂-V

dans lesquels V représente un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical phényle, ces radicaux alkyle, alkényle et phényle que représente V étant éventuellement substitués par les substituants indiqués ci-dessus pour les radicaux alkyle et phényle des produits de formule (I).

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,
- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

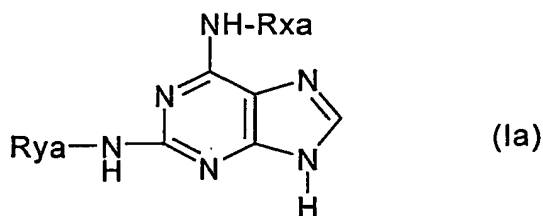
Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides

alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-
 5 éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérisie peut être définie dans son sens large comme l'isomérisie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont
 10 disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréo-
 15 isomérisie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisie géométrique ou isomérisie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne
 20 donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ia):

25



30

dans laquelle :

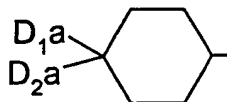
Rxa représente $-(Za)_n-R1a$ avec

Za représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$ ou $-(CH_2)_2-NR6a-$,

35 n représente l'entier 0 ou 1,

R1a est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, $-SO_2$ -phényle, pyridyle, $-CH_2$ -pyridyle, alkyle, $-SO_2$ -alkyle et pipéridinyle,

Rya représente le radical phényle éventuellement substitué ou le radical :



5

avec D1a et D2a soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR5a, soit forment

10 ensemble le radical =O ou =N-OR4a,

R4a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle ou phényle,

R5a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,

15 cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc),

R6a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués,

20 tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et

25 pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement

substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, -NHR4a, NR4aR4a', -COR4a, -COOR4a et -

30 CONHR4a dans lesquels R4a a la signification indiquée ci-dessus, et R4a' identique ou différent de R4a est choisi

parmi les valeurs de R4a, et les radicaux SO3H, PO(OH)2, NH-SO2-CF3, NH-SO2-NH-V et NH-SO2-NH-CO-V dans lesquels V représente un radical phényle, alkyle ou alkényle, les

35 radicaux alkyle et alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs

12

radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone,

les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus

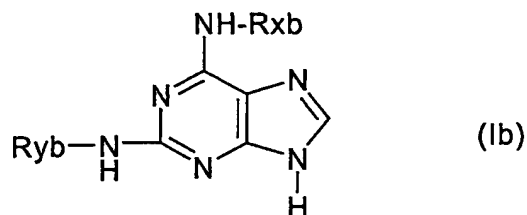
5 éventuellement substitués par un radical dioxol,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

10 desdits produits de formule (Ia).

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ib):

15



20

dans laquelle :

Rxb représente $-(Zb)_n-R1b$ avec

Zb représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$ ou $-(CH_2)_2-NR6b-$,

25 n représente l'entier 0 ou 1,

R1b est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, $-SO_2$ -phényle, pyridyle, $-CH_2$ -pyridyle, alkyle, $-SO_2$ -alkyle et pipéridinyle,

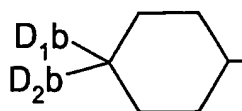
dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4 atomes de

30 carbone et les radicaux alkyle et phényle et pipéridinyle

sont éventuellement substitués comme indiqué ci-après,

Ryb représente le radical phényle éventuellement substitué ou le radical :

35



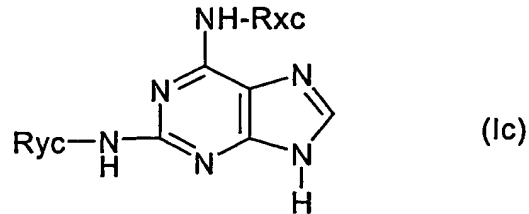
avec D1b et D2b soit, identiques ou différents, sont choisis

parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux NHR5b, soit forment ensemble le radical =O ou =N-OR4b,

- 5 R4b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes de carbone, phényle, -CH2-phényle ou le radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement
- 10 substitué par le radical -NHR3b,
R5b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le radical -COOtBu (Boc),
R6b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle
- 15 renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou -CH2-phényle, tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
- 20 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, -NHR4b, NR4bR4b', -COR4b et -CONHR4b dans lesquels R4b a la signification indiquée ci-dessus et R4b' identique ou
- 25 différent de R4b, est choisi parmi les valeurs de R4b, et les radicaux SO3H, PO(OH)2 et NH-SO2-CF3, tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle
- 30 dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes de carbone, les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes
- 35 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ib).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ic) :

5



10

dans laquelle :

Rxc représente $-(Zc)_n-R1c$ avec

Zc représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$,
 $-(CH_2)_2-NH-$, $-(CH_2)_2-Nalkyle$, $-(CH_2)_2-N-CH_2$ -phényle dans

15 lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un atome d'halogène, un radical hydroxyle,

trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifié,

n représente l'entier 0 ou 1,

20 R1c est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, $-SO_2$ -phényle, pyridyle, alkyle, $-SO_2$ -alkyle, et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou carboxy estérifié par un radical alkyle, étant entendu que

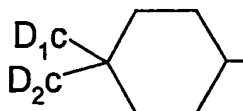
25 dans ces radicaux, tous les radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux

30 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifié ou salifié, $-NHR_{4c}$, $NR_{4c}R_{4c}'$ et $-CONHR_{4c}$ dans lesquels R_{4c} représente un atome

35 d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH_2 et R_{4c}' , identique ou différent de R_{4c} , est choisi parmi les valeurs de R_{4c} ,

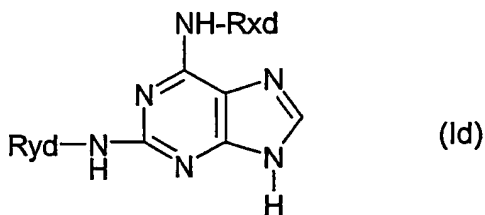
15

Ryc représente soit le radical phényle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, nitro et carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, soit le radical :



avec D1c et D2c soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH₂, -NH-COOtBu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic).

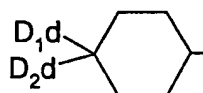
La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Id):



dans laquelle :

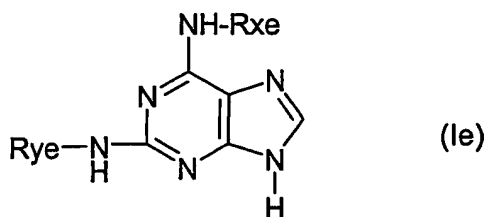
Rxd représente -(Zd)_n-R1d avec Zd représente un radical divalent -CH₂- ou -(CH₂)₂-NH, n représente l'entier 0 ou 1, R1d est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH₂-phényle, pyridyle, alkyle et pipéridinyle

- éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou carboxy estérifié par un radical alkyle, étant entendu que dans tous ces radicaux, les radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifié ou salifié, -NHR_{4c}, NR_{4c}R_{4c}' et -CONHR_{4c} dans lesquels R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH₂ et R_{4c}', identique ou différent de R_{4c}, est choisi parmi les valeurs de R_{4c}, Ryd représente soit le radical phényle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, nitro et carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, soit le radical :



- avec D_{1d} et D_{2d}, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH₂, -NH-COOtBu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Id).

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ie) :



10

dans laquelle :

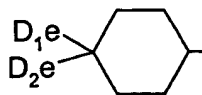
Rxe représente $-(Z_e)_n-R_{1e}$ avec

Z_e représente un radical divalent $-CH_2-$ ou $-(CH_2)_2-NH$,

n représente l'entier 0 ou 1,

- 15 R_{1e} est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, carboxy estérifié par un radical alkyle ou phénylalkyle, étant entendu que dans tous ces radicaux, les radicaux
- 20 phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, amino, alkylamino, dialkylamino, acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, et les radicaux
- 25 carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone lui-même éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou carboxy amidifié par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phénylamino,
- 30 Rye représente soit le radical phényle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, nitro et carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, soit le radical :

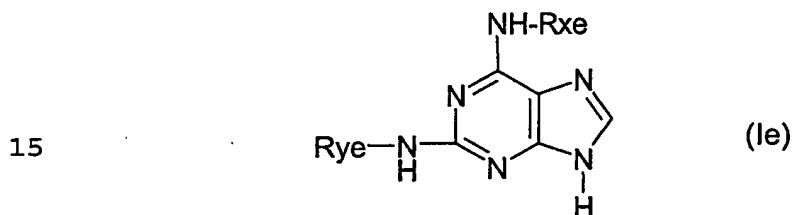
35



avec D1e et D2e représentent l'un l'atome d'hydrogène et

l'autre le radical -NH₂ éventuellement substitué par un radical -COOtBu ou -alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Ie) étant sous toutes les formes
 5 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ie).

La présente invention a particulièrement pour objet les
 10 produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ie):



dans laquelle :

Rxe représente -(Ze)_n-R1e avec

20 Ze représente un radical divalent -CH₂- ou -(CH₂)₂-NH,

n représente l'entier 0 ou 1,

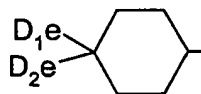
R1e est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH₂-phényle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, carboxy

25 estérifié par un radical alkyle ou phénylalkyle,

étant entendu que dans tous ces radicaux, les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4

30 atomes de carbone et carboxy libre, estérifié ou salifié,

Rye représente le radical :



35

avec D1e et D2e représentent l'un l'atome d'hydrogène et l'autre le radical -NH₂ éventuellement substitué par un radical -COOtBu ou -alkyle dans lequel le radical alkyle

linéaire ou ramifié, renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Ie) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ie).

Dans les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, Rx représente notamment un radical phényle éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus.

10 La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dont les noms suivent:

- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 15 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-
- 20 (phénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-méthoxyphényl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- 25 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[(phénylméthyl)amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3,4-
- 30 diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- 35 - Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine

- trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-chlorophényl)-9H-purine-2,6-diamine
- 5 - trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(3,4-dichloro-phényl)-9H-purine-2,6-diamine
- trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de butyle
- trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de 2-(diéthylamino)éthyle
- 10 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-N-phényl-benzamide
- trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-(diméthyl-amino)phényl]-9H-purine-2,6-diamine
- 15 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzaldéhyde
- trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzamide
- 4-[[2-[[4-(éthoxycarbonyl)phényl]amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 20 - 4-[[2-[(3-nitrophényl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 4-[[2-[(3-aminophényl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 25 - 4-[[2-[[4-(diméthylamino)phényl]amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 4-[[2-(cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 4-[[2-[[3-(éthoxycarbonyl)phényl]amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle.
- 30

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie précédemment, dont les noms suivent :

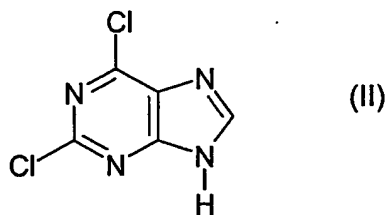
- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclo-hexyl) amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 35 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-

21

- yl]amino]-benzoate d'éthyle
- trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(3,4-dichloro-phényl)-9H-purine-2,6-diamine
 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de butyle
 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de 2-(diéthylamino)éthyle
 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-N-phényl-benzamide.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

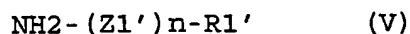
15



que l'on soumet aux réactions de l'une quelconque des voies 1 à 6 suivantes :

soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec un composé de formule (V) :

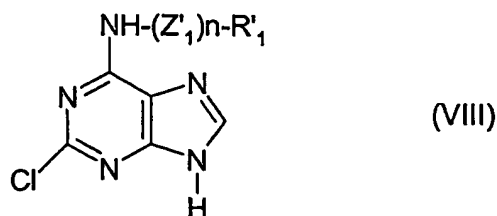
25



dans laquelle R_1' a la signification indiquée ci-dessus pour R_1 , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et n représente l'entier 0 ou 1 et lorsque n représente 1, alors Z_1' représente $-\text{CH}_2$

pour obtenir un produit de formule (VIII) :

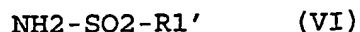
35



dans laquelle R1' et Z1' ont les significations indiquées ci-dessus,

soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec un composé de formule (VI):

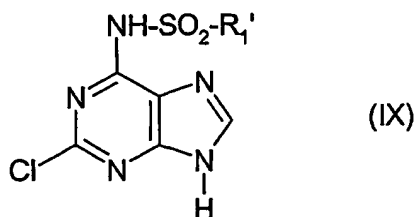
5



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

10 pour obtenir un produit de formule (IX) :

15



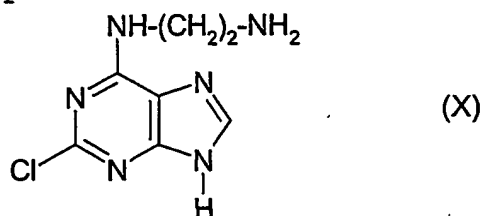
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, soit, selon la voie 3, l'on soumet le produit de formule (II)

20 à une réaction avec le composé de formule (VII):



pour obtenir un produit de formule (X):

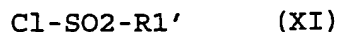
25



30

produit de formule (X) que l'on soumet :

soit à une réaction avec un composé de formule (XI):

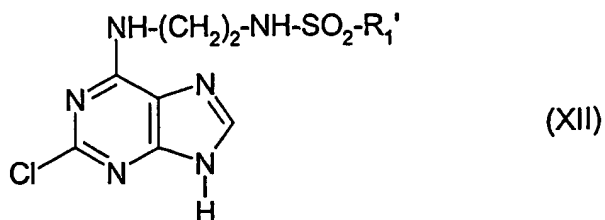


35

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (XII) :

23

5



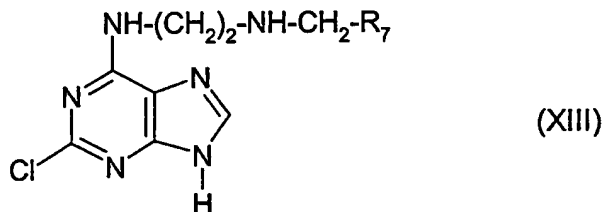
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
soit à une réaction en présence d'un réducteur avec un
produit de formule (XVII):

10



dans laquelle R7 représente un radical aryle, hétérocyclique
ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis pour le
radical R1 ci-dessus dans lesquels les éventuelles fonctions
réactives sont éventuellement protégées,
pour obtenir un produit de formule (XIII) :

20



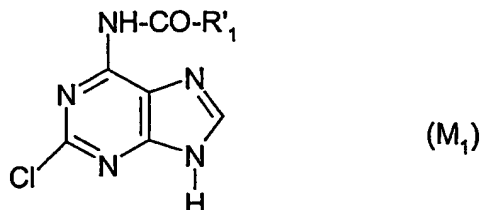
dans laquelle R7 a la signification indiquée ci-dessus,
soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (II)
à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :

25



30 dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
pour obtenir un produit de formule (M1) :

35

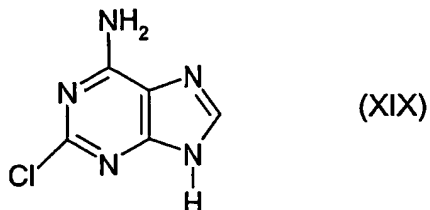


dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,

24

soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit de formule (XIX) :

5



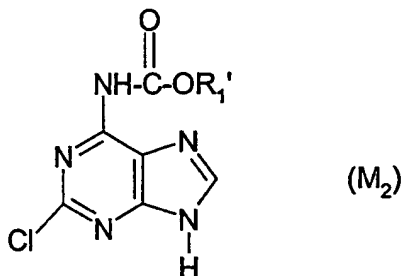
10 produit de formule (XIX) que l'on soumet :
ou bien, selon la voie 5, à une réaction avec un produit de formule (XX) :



15

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
 pour obtenir un produit de formule (M2) :

20



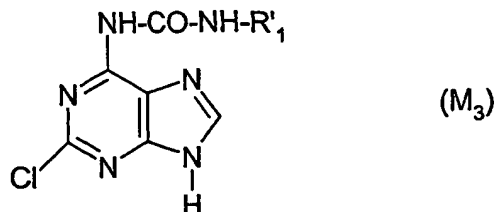
25 dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
ou bien, selon la voie 6, à une réaction avec un produit isocyanate de formule (XXI) :



30

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
 pour obtenir un produit de formule (M3) :

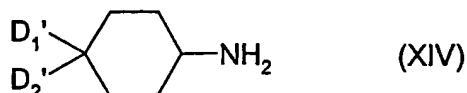
35



25

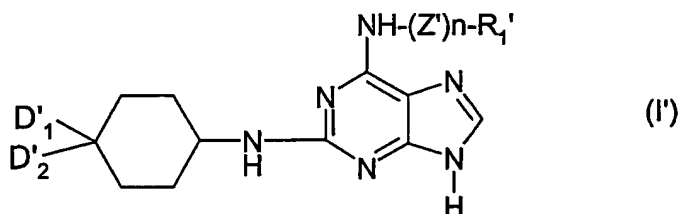
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et
M3 que l'on peut soumettre à une réaction avec un composé de
formule (XIV) :

5



dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées ci-
dessus respectivement pour D1 et D2 dans lesquelles les
10 éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées
par des groupements protecteurs,
pour obtenir un produit de formule (I') :

15



20 dans laquelle R1', D1' et D2' ont les significations
indiquées ci-dessus et Z' a la signification indiquée ci-
dessus pour Z dans laquelle les éventuelles fonctions réacti-
ves sont éventuellement protégées par des groupements
protecteurs,

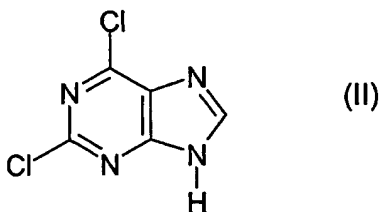
25 les produits de formule (I') ayant la signification indiquée
ci-dessus pour les produits de formule (I) dans laquelle les
éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées
par des groupements protecteurs,

produits de formule (I') qui peuvent être des produits de
30 formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de
formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire,
à l'une ou plusieurs des réactions de transformations
suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- 35 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonc-
tion acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sul-
foxyde ou sulfone correspondant,

- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
5 f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
10 h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyne,
i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
15 k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères
20 et diastéréoisomères.

La présente invention a plus précisément pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I) répondant à la formule (Id) telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

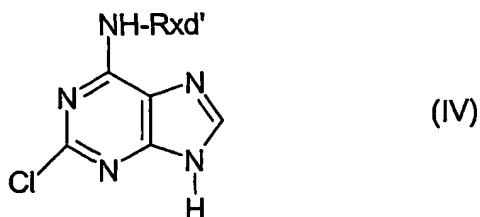


30 à une réaction avec un composé de formule (III) :



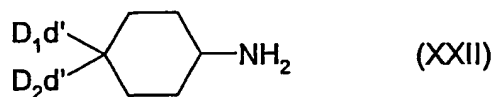
- 35 dans laquelle Rxd' a la signification indiquée ci-dessus pour Rxd, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IV) :

5



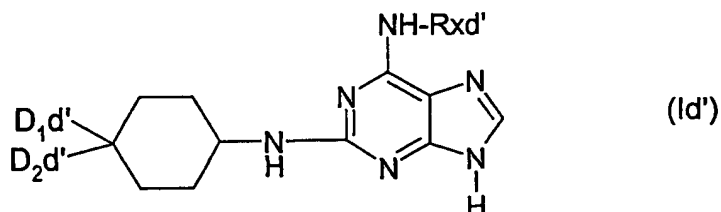
dans laquelle Rxd' a la signification indiquée ci-dessus,
produits de formule (IV) que l'on peut soumettre à une
réaction avec un composé de formule (XXII) :

10



dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées ci-
dessus respectivement pour D1 et D2 dans lesquelles les
15 éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées
par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de
formule (I') :

20



25 dans laquelle Rxd', D1d' et D2d' ont les significations
indiquées ci-dessus,
les produits de formule (Id') ayant la signification indiquée
ci-dessus pour les produits de formule (Id) dans laquelle les
éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées
30 par des groupements protecteurs,
produits de formule (Id') qui peuvent être des produits de
formule (Id) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de
formule (Id), l'on peut soumettre, si désiré et si néces-
saire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations
35 suivantes, dans un ordre quelconque :
a) une réaction d'estérification de fonction acide,
b) une réaction de saponification de fonction ester en fonc-
tion acide,

- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- 5 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 10 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
- 15 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- 20 lesdits produits de formule (Id) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également

25 être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de

30 l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut être réalisé de la façon suivante :

Le produit de formule (II) est donc la dichloro 2,6 purine qui est un produit commercialisé.

Le produit de formule (II) est soumis selon la voie 1)

35 telle que définie ci-dessus à l'action du produit de formule (V) telle que définie ci-dessus dans laquelle n représente l'entier 0 et Z représente le radical -CH₂- quand n est égal à 1, notamment dans un alcool tel que le butanol à une

température d'environ 80°C ou dans le DMF pour donner un produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (II) est soumis selon la voie 2) à l'action du produit de formule (VI) telle que définie ci-dessus dans laquelle Z représente - SO₂, notamment dans du THF, DME en présence de Cs₂CO₃, K₂CO₃ ou encore Na₂CO₃ pour donner un produit de formule (IX) telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (II) est soumis selon la voie 3) à l'action du produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus dans laquelle Z représente le radical -(CH₂)₂NHR₃-, notamment dans du butanol à une température d'environ 75°C pendant environ 2 ou 3 heures pour donner un produit de formule (X) telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (X) ainsi obtenu peut être soumis à l'action d'un produit de formule (XI) tel que défini ci-dessus dans DME en présence de Cs₂CO₃ ou encore CH₂Cl₂ ou N(Et)₃ pendant une heure environ à température ambiante pour donner un produit de formule (XII) telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (X) peut également être soumis à l'action d'un aldéhyde de formule (XVII) notamment dans un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, en présence de NaBH₄ ou NaBH₃CN pour donner un produit de formule (XIII) telle que définie ci-dessus.

Pour les autres valeurs de Z, les produits correspondants sont préparés selon les voies 4, 5 et 6 du procédé comme suit : le produit de formule (II) est soumis selon la voie 4 à l'action du produit de formule (XVIII) dans laquelle Z représente CO pour donner un produit de formule M1 telle que définie ci-dessus.

La réaction du produit de formule (II) avec le produit de formule XVIII peut être réalisée dans les mêmes conditions que celles de la réaction du produit de formule (II) avec le produit de formule (VI) pour donner le produit de formule (IX) dans lequel quand Z représente SO₂.

Le produit de formule (II) est soumis à l'action de l'ammoniac pour donner un produit de formule XIX. Le produit

de formule XIX peut alors être soumis ou bien selon la voie 5 à l'action du produit de formule XX dans laquelle Z représente COO pour donner un produit de formule M2 telle que définie ci-dessus, ou bien selon la voie 6 à l'action du
5 produit de formule XXI dans laquelle Z représente CONH pour donner un produit de formule M3 telle que définie ci-dessus.

Les réactions du produit de formule XIX avec les produits de formules XX ou XXI peuvent être réalisées dans du DME ou THF, en présence de Cs_2CO_3 ou K_2CO_3 .

10 Les produits ainsi obtenus de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et M3, telles que définies ci-dessus sont soumis à l'action d'un composé de formule (XIV) telle que définie ci-dessus, pour une réaction de condensation qui le cas échéant peut être réalisée à une température d'environ
15 140°C : une telle réaction de condensation peut être suivie d'une réaction de salification en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol pour donner des produits de
20 formule (I') telle que définie ci-dessus.

La réaction du produit de formule (II) avec un produit de formule (III) pour donner un produit de formule (IV) telles que définies ci-dessus peut être réalisée notamment en présence de butanol à une température d'environ 80°C (de 75 à
25 85°C dans les exemples).

La réaction du produit de formule (IV) ainsi obtenu avec un produit de formule (XXII) telle que définie ci-dessus pour donner un produit de formule (Id') telles que définies ci-dessus peut être réalisée notamment sans solvant à une
30 température d'environ 140°C.

Les produits de formule (Id') telle que définie ci-dessus constituent donc des produits de formule (I') telle que définie ci-dessus.

La fonction amine en position 9 des composés de formule
35 (I') telle que définie ci-dessus, peut être protégée par un groupe tel que Boc ou CH_2 -phényle et peut alors être libérée dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier.

La réaction de saponification peut être réalisée selon

les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.

- 5 Les réactions de réduction ou oxydation du produit de formule (I') en produit de formule (I) peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Selon les valeurs de R1', R3', D1' et D2', les produits de formules (I') constituent ou non des produits de for-
10 mule (I) et peuvent donner des produits de formule (I), ou être transformés en d'autres produits de formule (I) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à k) indiquées ci-dessus.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent
15 porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

20 La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydro-
25 pyranyle, benzyle ou acétyl,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyl, trityl, benzyle, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- 30 - les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- 35 - les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylamino-

propyl) carbodiimide à la température ambiante :

- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des
- 5 esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions auxquelles les produits de formule (I') telle que définie ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

- 10 a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

- b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en
- 15 fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de
- 20 l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

- c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par
- 25 exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

- 30 L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

- L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio
- 35 avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

- d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en

présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

- e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par des dérivés de l'hydrure de bore.

- f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.

- g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

- h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll.

On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine
5 adéquate.

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

- 10 i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que
15 sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

- On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.
20

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

- 25 k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus
30 sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

- 35 Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus, possèdent des propriétés inhibitrices de protéines kinases comme indiqué ci-dessus et notamment de CIV1 telle que définie ci-dessus.

Les CIV1 jouent un rôle central dans l'entrée dans le cycle cellulaire par l'activation des Cdk et ainsi, les molécules inhibitrices de CIV1 sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans la croissance de champignons.

Les produits de formule (I) de la présente invention peuvent donc posséder des propriétés antimitotiques.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (Id) telle que définie ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes:

- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(phénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-méthoxyphényl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(phénylméthyl) 4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-

- [(phénylméthyl) amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3,4-diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine
 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-1H-purine-
5 2,6-diamine
 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine
 - Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine
 - 10 - Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine
 - trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl] amino]-benzoate d'éthyle
 - trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-chlorophényl)-9H-
15 purine-2,6-diamine
 - trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(3,4-dichloro-phényl)-9H-purine-2,6-diamine
 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl] amino]-benzoate de butyle
 - 20 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl] amino]-benzoate de 2-(diéthylamino)éthyle
 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl] amino]-N-phényl-benzamide
 - trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-(diméthyl-amino)phényl]-
25 9H-purine-2,6-diamine
 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl] amino]-benzaldéhyde
 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl] amino]-benzamide
 - 30 - 4-[[2-[[4-(éthoxycarbonyl)phényl] amino]-9H-purin-6-yl] amino]-benzoate d'éthyle
 - 4-[[2-[(3-nitrophényl) amino]-9H-purin-6-yl] amino]-benzoate d'éthyle
 - 4-[[2-[(3-aminophényl) amino]-9H-purin-6-yl] amino]-benzoate
35 d'éthyle
 - 4-[[2-[[4-(diméthylamino)phényl] amino]-9H-purin-6-yl] amino]-benzoate d'éthyle
 - 4-[[2-(cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl] amino]-benzoate

d'éthyle

- 4-[[2-[[3-(éthoxycarbonyl)phényl]amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

La présente invention a notamment pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie précédemment, dont les noms suivent :

- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclo-hexyl) amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(3,4-dichloro-phényl)-9H-purine-2,6-diamine
- trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de butyle
- trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de 2-(diéthylamino)éthyle
- trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-N-phényl-benzamide.

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent notamment leur emploi dans le traitement de maladies dues à des champignons telles que les candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et coccidoidoses.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

La présente invention concerne aussi un procédé de criblage de produits antifongiques selon la présente invention caractérisé en ce qu'il comprend une étape où l'on mesure l'activité d'une protéine kinase déterminée puis l'on sélectionne les produits ayant un effet inhibiteur sur cette activité déterminant ainsi les propriétés antifongiques des produits selon la présente invention.

De telles compositions peuvent notamment être utiles pour traiter les infections fongiques topiques et systémiques.

Les compositions pharmaceutiques indiquées ci-dessus

peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ces compositions peuvent être solides ou
5 liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels, les
10 préparations en aérosols, les ovules vaginales et les capsules gynécologiques. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme
15 arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

20 La posologie sera variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

L'invention a donc particulièrement pour objet les
25 compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments.

L'invention a ainsi notamment pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour
30 la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques telles que des mycoses dues à des champignons choisis notamment parmi les champignons définis ci-dessus.

L'invention a plus précisément pour objet l'utilisation
35 des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques telles que notamment les

candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et coccidoidoses.

L'invention a particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la
5 préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies causées par *Candida albicans*.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables
10 pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de la candidose systémique.

L'invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ayant des propriétés antifongiques comme inhibiteurs de protéines kinases CIV1 de
15 *Candida albicans*.

L'invention a ainsi pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un inhibiteur de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans* tels que définis ci-dessus.

20 La présente invention a notamment pour objet l'utilisation des compositions telles que définies ci-dessus comme agents antifongiques.

Le produit de départ de formule (II) soit la dichloro 2,6 purine est connu et commercialisé.

25 Parmi les produits de départ de formules (III), (V), (VI), (VII), (XI), (XIV) et (XXII), certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier. Parmi les produits de départ commerciaux de formules (III),
30 (V), (VI), (VII), (XI), (XIV) et (XXII), on peut citer par exemple, les produits suivants :

Parmi les produits commerciaux de formule (V), on peut citer le produit chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, l'éthyl-4-aminobenzoate, le 4-aminobenzamide, le
35 méthyl-3-aminobenzoate ou encore la 3-aminobenzamide.

Comme produits commerciaux de formule (XIV), on peut citer le trans-1,4-diaminocyclohexane, le trans-4-aminocyclohexanol ou encore la benzylamine, la paraméthoxybenzylamine

ou la parafluorobenzylamine.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits de commerciaux par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à k), réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

On peut citer encore à titre d'exemple :

- comme produit de formule (VI), le phenylsulfonamide, le 3 bromophenylsulfonamide, le 4-terbutylphenylsulfonamide
- 10 - comme produit de formule (VII), l'éthylènediamine
- comme produit de formule (XI) le chlorure d'isopropylsulfonyl, le chlorure de paramethoxyphenylsulfonyl ou encore le chlorure de trifluorométhanesulfonyl
- 15 - comme produit de formule (XVII), le benzaldéhyde, le paraméthoxybenzaldéhyde ou encore le paracyanobenzaldéhyde.

Le produit de formule (III) peut être par exemple le 4aminobenzoate d'éthyle ou encore l'éthylène diamine : des exemples de produits de formule (II) telle que définie ci-dessus, sont donnés ci-après dans la préparation des exemples de la présente invention.

Le produit de formule (XII) peut être notamment le diaminocyclohexane.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (IX), (X), (XII), (XIII), M1, M2 et M3.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Partie expérimentale :

EXEMPLE 1 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

Stade 1 : 4-[(2-chloro-1H-purin-6-yl)amino]-benzoate d'éthyle

35 On mélange 945 mg de dichloro-2,6-purine, 5 ml de butanol, 1030 mg de 4-(amino)-benzoate d'éthyle et porte à une température de 90°C jusqu'à dissolution totale soit pendant environ 4 heures. On laisse alors revenir à

41

température ambiante, filtre, lave avec 20 ml d'isopropanol et sèche sous vide à environ 75°C .

On obtient ainsi 1550 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur crème.

- 5 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On porte 970 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C), ajoute 269 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à 140-145°C pendant 4
10 heures. On laisse revenir à température ambiante et reprend par 50 ml d'un mélange CH₂Cl₂-méthanol : 80-20. On lave 2 fois par 20 ml d'H₂O et une fois avec 20 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée. On sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec.

- 15 Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH₄OH (méthanol-ammoniaque): 98-2. On cristallise dans un mélange de HCl-EtOH (acide chlorhydrique-éthanol) à 1,4N puis laisse refroidir 1 heure à
20 sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 68 mg de produit attendu sous forme de cristaux couleur crème.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

- 25 1,33 (t) 3H CH₃-CH₂-O-
4,32 (q) 2H CH₃-CH₂-O
1,46 (m) 4H CH₂ axiaux du cyclohexyle
2,06 (q) 4H CH₂ équatoriaux du cyclohexyle
3,05 (sl) 1H H₄ axial des CH du cyclohexyle
30 3,72 (sl) 1H H₁ axial des CH du cyclohexyle
8,00 (sl) 4H aromatiques
8,17 (sl) 2H - 8,52 (sl) 1H H supposés mobiles et CH=N
11,46 H mobile

EXEMPLE 2 : Trichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-

- 35 N₆-(2-aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : N-(2-aminoéthyl)-2-chloro-1H-purin-6-amine

On mélange 1200 mg de dichloro-2,6-purine, 12 ml de butanol, 4,2 ml d'éthylène diamine (10eq). On porte à une

température de 75 à 80°C pendant environ 4 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, rajoute 30ml d'éther puis filtre le précipité obtenu. Celui-ci est dissous au reflux dans 90 ml de méthanol, filtré à chaud, concentré à 50% puis on laisse revenir à température ambiante. Les cristaux obtenus sont filtrés puis lavés avec 10 ml de méthanol froid.

On obtient ainsi 1020 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

- 10 Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine

On mélange 303 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 800 mg de 2,4-diaminocyclohexane (7mmoles) et porte à la température de 140°C pendant environ 2 heures 30. Puis on ajoute 3 à 5 ml de mélange de MeOH-CH₂Cl₂ : 50-50. On filtre, évapore, reprend avec un mélange de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque): 4-4-1.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 4-4-1,

- 20 On évapore, cristallise dans un mélange de HCl-EtOH (acide chlorhydrique-éthanol) à 1,4N puis laisse refroidir 1 heure à température ambiante, essore, lave avec 3ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 37 mg de produit attendu sous forme de cristaux couleur beige.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

- 1,39 (m) 2H -1,58 (m) 2H-2,04 (dl) 4H CH₂ du cyclohexyle
3,03 (sl) 1H H₄ axial des CH du cyclohexyle
30 3,81 (sl) 1H H₁ axial des CH du cyclohexyle
3,14 (m) 2H H₂N-CH₂-CH₂-NH
8,23 (sl) 2H H₂N-CH₂-CH₂-NH
3,82 (m) 2H H₂N-CH₂-CH₂-NH
9,54 (sl) 1H H₂N-CH₂-CH₂-NH
35 8,15 (sl) 2H NH₂ sur le cycle
8,22 (s) H₈ N=CH
7,84 à 8,34 (m) 2H mobiles

EXEMPLE 3 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-

N6-propyl-1H-purine-2,6-diamine**Stade 1 : N-propyl-2-chloro-1H-purin-6-amine**

On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 0,09 ml (1,1 moles) de propylamine et porte à une température de 75°C pendant 2 heures 30.

On laisse alors revenir à température ambiante, essore et lave avec 5 ml d'éther et sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 175 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-1H-purine-2,6-diamine

On porte 560 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C), ajoute 148 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à environ 140°C pendant environ 5 heures 30 puis laisse une nuit à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH₄OH : 98-2, on reprend avec 4 ml d'éthanol, ajoute 2ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, ajoute environ 3 ml d'éther, essore le précipité, lave avec 3 ml d'éther et sèche sous vide à environ 60°C .

On obtient ainsi 103 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

25 Résultats analytiques :**RMN dans DMSO (à 60°C)**

0,97 (t) 3H CH₃-CH₂-CH₂-NH

1,66 2H CH₃-CH₂-CH₂-NH

3,50 (m) 2H CH₃-CH₂-CH₂-NH

30 dans les H mobiles

1,45 (m) 4H - 2,05 (m) 4H CH₂ du cyclohexyle

3,03 (sl) 1H H₄ axial des CH du cyclohexyle

3,73 (sl) 1H H₁ axial des CH du cyclohexyle

7,86 (sl) - 9,43 (sl) 2H mobiles

35 8,09 (sl) 3H - 8,16 (sl) 1H H mobiles + N=CH

EXEMPLE 4 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(phénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine**Stade 1 : 2-chloro-N-(phénylméthyl)-1H-purin-6-amine**

On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 0,12 ml (1,1 moles) de benzylamine et porte à une température de 75°C pendant 5 heures puis laisse à température ambiante pendant une nuit.

- 5 Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH₂Cl₂-MeOH : 90-10, on essore et lave avec 5 ml d'éther puis sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 258 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

- 10 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-N⁶-(phénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine

On porte 560 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C), ajoute 182 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à environ 140°C pendant

- 15 environ 7 heures puis laisse une nuit à température ambiante.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH₄OH : 98-2, on reprend avec 7 ml d'éthanol, ajoute 4ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol en proportion 1,4N, laisse cristalliser puis essore,

- 20 lave avec 3 ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 60°C .

On obtient ainsi 44 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

- 25 1,41 (m) 4H - 1,98 (tl) 4H CH₂ du cyclohexyle
3,01 (sl) 1H H₄ axial des CH du cyclohexyle
3,70 (tl) 1H H₁ axial des CH du cyclohexyle
4,75 (sl) 2H -N-CH₂-phényle
7,23 à 7,43 (m) 5H H aromatiques
30 7,82 (sl) - 9,91 (sl) 2H mobiles
8,08 (sl) 3H - 8,20 (s) 1H H mobiles + N=CH

EXEMPLE 5 : Dichlorhydrate de trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-N⁶-(4-méthoxyphényl)-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-(4-méthoxyphényl)-1H-purin-6-amine

- 35 On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 135 mg (1,1 moles) de 4-méthoxy-benzenamine et porte à une température de 75°C pendant 5 heures puis laisse à température ambiante pendant

une nuit.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH₂Cl₂-MeOH : 90-10, on essore et lave avec 5 ml d'éther puis sèche sous vide à environ 50°C.

- 5 On obtient ainsi 257 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur grise.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-N⁶-(4-méthoxyphényl)-1H-purine-2,6-diamine

- On introduit à température ambiante 559 mg de trans-1,4-
10 diaminocyclohexane, chauffe à fusion (70°C), ajoute 193 mg (0,7 moles) du produit obtenu au stade 1 ci-dessus puis laisse pendant environ 3 heures 30 à 140°C puis laisse revenir à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-
15 NH₄OH : 98-2, on reprend avec 5 ml d'éthanol, ajoute 4 ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis essore, lave avec 3 ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 60°C.

- On obtient ainsi 71 mg de produit attendu sous forme de
20 cristaux de couleur orangée.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

- 1,46 (m) 4H - 2,03 (m) 4H CH₂ du cyclohexyle
3,03 (sl) 1H H₄ axial des CH du cyclohexyle
25 3,70 (sl) 1H H₁ axial des CH du cyclohexyle
3,79 (s) 3H CH₃-O-phényle
7,01 à 7,82 (m) H aromatiques
8,07 (sl) 3H - 8,35 (sl) 1H - 11,30 (sl) 1H H mobiles + N=CH

EXEMPLE 6 : Dichlorhydrate de trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-

- 30 N⁶-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-purin-6-amine

- On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-
2,6-purine, 4 ml de butanol et 0,14 ml (1,1 moles) de
35 4-(trifluorométhoxy)-benzenamine et porte à une température de 75°C pendant 2 heures 30.

On laisse revenir à température ambiante, essore et lave avec 5 ml d'éther puis sèche sous vide à environ 50°C. On obtient

ainsi 130 mg de produit: on évapore les liqueurs mères à sec, reprend par 2 fois 50 ml d'un mélange CH₂Cl₂-AcOEt : 50-50, lave par 15 ml d'une solution saturée en NH₄Cl, sèche, filtre et évapore à sec. On empâte alors dans 5 ml d'éther et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 160 mg de produit. On obtient donc au total 290 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur blanc cassé.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-[4- (trifluorométhoxy)phényl]-1H-purine-2,6-diamine

- 10 On introduit à température ambiante 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C, ajoute 165 mg (0,5 moles) du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à 140°C pendant environ 6 heures puis laisse revenir à température ambiante. Après purification par
- 15 chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH₄OH: 98-2, on reprend avec 4 ml d'éthanol, ajoute 2ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, ajoute 3 ml d'éther, essore, lave avec 2 ml d'éther et sèche sous vide à environ 60°C .
- 20 On obtient ainsi 75 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

- 1,47 (m) 4H - 2,03 (m) 4H CH₂ du cyclohexyle
- 25 3,03 (l) 1H H₄ axial des CH du cyclohexyle
- 3,73 (l) 1H H₁ axial des CH du cyclohexyle
- 7,43 (d) à 8,08 (masqué) H aromatiques
- 8,09 (sl) - 8,51 (sl) - 11,6 (sl) 1H H mobiles + N=CH

EXEMPLE 7 : Trichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-

- 30 N₆-[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]-1H-purin-6-amine

- On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 0,22 ml (1,1 moles) de
- 35 1-(phénylméthyl)-4-pipéridinamine et porte à une température de 75°C pendant 2 heures 30.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH₂Cl₂-MeOH: 90-10, on évapore à sec et

empâte dans 10 ml d'éther puis sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 474 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

5 Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine

- On introduit à température ambiante 560 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C, ajoute 240 mg (0,7 moles) du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et
- 10 maintient à 140°C pendant environ 4 heures puis laisse revenir à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH₄OH : 98-2, on reprend avec 3 ml d'éthanol, ajoute 2 ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, évapore,
- 15 lave avec 2 ml d'éther et sèche sous vide à environ 60°C. On obtient ainsi 42 mg de produit attendu sous forme de poudre amorphe.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

- 20 1,38 (m) ; 1,71 (m) ; 2,02 (m) ; 2,12 (m) ; 2,20 (m) CH₂ du cyclohexyle et -CH₂-CH- de la pipéridine
3,08 (m) ; 3,20 (m) ; 3,35 (m) ; 3,52 (dl) ; 3,70 (sl) CH du cyclohexyle et CH₂-N de la pipéridine
4,22 (s) ; 4,25 (s) ; 4,42 (sl) N-CH₂-phényle et CH de la
- 25 pipéridine
7,38 (m) 5 H aromatiques
7,86 (s) - 7,90 (s) H mobiles + N=CH

EXEMPLE 8 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[(phénylméthyl)amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine

- 30 Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[(phénylméthyl)amino]éthyl]-1H-purine-6-amine

- On mélange 235 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2, 4 ml de méthanol, 2 ml de tétrahydrofuranne, puis 2 ml de méthanol, 0,2 ml d'acide acétique et 0,16 ml de
- 35 benzaldéhyde (0,0016 moles) et on agite à température ambiante pendant environ 16 heures. Puis on ajoute environ 100 mg de NaBH₃CN (cyanoborohydrure de sodium) (0,0016 moles) et laisse sous agitation pendant 1 heure. On évapore, purifie

par chromatographie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque) : 90-10-1.

On obtient ainsi 138 mg de produit attendu sous forme de solide amorphe.

- 5 Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-N⁶-[2-[(phénylméthyl)amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine

On mélange 138 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 340 mg de 2,4-diaminocyclohexane (3 mmoles) (6,6 eq) et porte à la température de 140°C pendant environ 2 heures 30.

- 10 Puis on dissout dans un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 78-20-2 et on purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 78-20-2. On évapore, cristallise dans un mélange de HCl-EtOH (acide chlorhydrique-éthanol) à 1,4N, essore, lave avec 2 ml d'éthanol et sèche
- 15 sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 11 mg de produit attendu sous forme de poudre amorphe.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

- 20 1,3 à 1,7 4H - 2,04 (m) 4H CH₂ du cyclohexyle
 3,02 (sl) 1H H₄ axial des CH du cyclohexyle
 3,68 (m) - 3,81 (m) 1H H₁ axial des CH du cyclohexyle
 3,28 (t) - 3,95 (l) - 3,41 - 4,09 (t) N-CH₂-CH₂-N
 4,19 (sl) - 4,23 (sl) N-CH₂-phényle
- 25 7,41 (m) 3H - 7,54 (m) et 7,61 (m) 2H H aromatiques
 8,07 (sl) 3H - 8,35 (sl) 1H - 11,30 (sl) 1H H mobiles + N=CH
 8,18 - 8,01 N=CH
 8,06 2H - 9,46 - 9,57 1H H mobiles

- EXEMPLE 9 : Trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-N⁶-[(3,4-diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine

- 30 Stade 1 : 2-chloro-N-[4-(3,4-diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purin-6-amine

- On mélange 189 mg de dichloro-2,6-purine, 2 ml de butanol, 209 mg (1,25eq) de 3,4-diméthoxy-benzèneméthanamine
- 35 et laisse une nuit à la température de 80°C. On laisse alors revenir à température ambiante, filtre, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche sous vide à environ 75°C .
- On obtient ainsi 378 mg de produit attendu sous forme de

cristaux de couleur beige.

Stade 2 : Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3,4-diméthoxy-phényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine

On porte 570 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa
5 température de fusion (70°C), ajoute 160 mg du produit obtenu
au stade 1 ci-dessus et maintient à 140°C pendant 20 heures.
On laisse revenir à température ambiante et reprend par 2 ml
d'un mélange MeOH-NH₄OH : 98-2, puis purifie par chromatogra-
phie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH₄OH :
10 98-2. On procède à une seconde chromatographie avec pour
éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 75-22-3.
On obtient ainsi 55 mg de produit attendu sous forme de
mousse friable beige rosé.

Résultats analytiques :

15 RMN dans DMSO (à 60°C)

1,22 (m) 4H - 1,89 (m) 4H CH₂ du cyclohexyle

2,65 (m) 1H H₄ axial des CH du cyclohexyle

3,65 (m) 1H H₁ axial des CH du cyclohexyle

4,62 (dl) 2H phényle-CH₂-NH

20 7,16 (t) 1H phényle-CH₂-NH

3,73 (s) - 3,74 (s) 6H phényle-O-CH₃

6,86(d) 1H - 6,91 (dd) 1H - 7,05 (d) 1H (3H Ar) H aromatiques

7,59 (s) 1H - N=CH-N

5,58 (dl) 1H NH en 1

25 EXEMPLE 10 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-
1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-1H-purin-6-amine

On mélange à température ambiante 567 mg de dichloro-
2,6-purine, 12 ml de butanol et 1,5 ml (1,1 moles) de
30 hydroxylamine, porte à une température de 80°C pendant
environ 24 heures puis laisse revenir à température ambiante.
Après purification par chromatographie sur silice avec pour
éluant un mélange de CH₂Cl₂-MeOH : 90-10, on essore et lave
avec 5 ml d'éther puis sèche sous vide à environ 50°C.
35 On obtient ainsi 458 mg de produit attendu sous forme de
solide amorphe.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-1H-
purine-2,6-diamine

On introduit à température ambiante 1490 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C, ajoute 458 mg (12,7 mmoles) du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à 140°C pendant environ une demi-heure. Après
5 purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange MeOH-NH₄OH : 98-2, on reprend avec 4 ml d'éthanol, ajoute 4 ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, essore le précipité, lave avec 3 ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 50°C.

10 On obtient ainsi 77 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige rosé.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

1,38 (m) - 1,98 (m) 8H CH₂ du cyclohexyle
15 2,94 (sl) 2H H1 et H4 des CH du cyclohexyle
8,07 (sl) 5H mobiles+ - N=CH

EXEMPLE 11 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-phényl-1H-purin-6-amine

20 On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 0,1 ml (1,1 moles) d'aniline et porte à une température de 80°C pendant 2 heures.

On laisse alors revenir à température ambiante, essore et lave avec 5 ml d'éther et sèche sous vide à environ 50°C.

25 On obtient ainsi 183 mg de produit attendu sous forme de cristaux incolores.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine

On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa
30 température de fusion à environ 70°C, ajoute 123 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à environ 140°C pendant environ 5 heures 30 puis laisse à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange MeOH-NH₄OH : 98-2, on
35 reprend avec 5 ml d'éthanol, ajoute 4 ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, évapore à sec, empâte à l'éther et sèche sous vide à environ 60°C .

On obtient ainsi 80 mg de produit attendu sous forme de

solide brun.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

- 1,24(m) - 1,41(m) - 1,85 (m) - 2,08(m) : les CH₂ du cyclohexyle
5 2,96 (m) - 3,04 (m) - 3,56 (m) - 3,77 (m) les CH du cyclohexyle
7,18(t) - 7,44 (t) - 7,96 (l) H aromatiques de -phényle-NH
8,42 (s) N=CH-N
8,11(l) - 11,5 H mobiles

EXEMPLE 12 : Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-(4-fluorophénylméthyl)-1H-purin-6-amine

- On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 2 ml de butanol et 156 mg (1,25 équivalents) de 4-fluorobenzylamine et porte à une température de 80°C
15 pendant une nuit. On laisse revenir à température ambiante, rajoute 2 ml d'isopropanol, essore et lave avec 3 ml d'isopropanol puis sèche sous vide à environ 60°C.
On obtient ainsi 300 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

20 Stade 2 : Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine

- On porte 570 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion 70°C, ajoute 290 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à environ 140°C pendant
25 environ 4 heures puis laisse une nuit à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 75-22-3, on obtient 93 mg de produit attendu sous forme de mousse friable beige.

Résultats analytiques :

30 RMN dans DMSO (à 60°C)

- 1,21(m) 4H - 1,83 (m) 2H- 1,91 (m) 2H: les CH₂ du cyclohexyle
3,60 (masqué) 1H - 2,65 (m) 1H CH du cyclohexyle
4,64 (d) -NH-CH₂-phényle-F
7,40 (masqué) -NH-CH₂-phényle-F
35 7,40 (m) - 7,08 (t) H aromatiques
7,60 (s) N=CH-N

EXEMPLE 13 : Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-[1-ethoxycarbonyl]-4-pipéridinyl]-1H-purin-6-amine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 12 en mélangeant 189 mg de dichloro-2,6-purine, 2 ml de butanol et
5 215 mg (1,25 équivalents) de carboxylate d'éthyl-4-amino-1-pipéridine et porte à une température de 80°C pendant 2 heures 30. Puis on évapore sous vide. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH₂Cl₂-MeOH : 90-10, on obtient ainsi 217 mg de produit
10 attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine

On mélange 217 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 763 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à
15 environ 140°C pendant environ 5 heures puis laisse revenir à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH₄OH : 98-2, on obtient 71 mg de produit attendu sous forme de mousse friable beige rosé.

20 Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

1,20 (t) 3H CH₃-CH₂-O-C=O

4,06 (q) 2H CH₃-CH₂-O-C=O

2,91 (td) - 4,09 (dl) 4H; 1,51 (qd)-1,93 (m) 4H; -CH₂- de la

25 pipéridine

4,27(s) 1H; -CH- de la pipéridine

6,58 (dl) 1H -NH- de la pipéridine

1,12 (m) -1,27(m) -1,80(dl) -1,95(m) 8H CH₂ du cyclohexyle

2,56 (tt) 1H H₄ - 3,62(m) 1H H₁-NH CH du cyclohexyle

30 5,52(dl) 1H H₁-NH

7,59 (s) 1H N=CH-N

EXEMPLE 14 : trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

Stade 1 : 3-[(2-chloro-9H-purin-6-yl)amino]-benzoate d'éthyle

35 On procède comme à l'exemple 1 en partant de 189 mg de dichloro 2,6-purine, 5 ml de butanol et 206 mg de 3-amino-benzoate d'éthyle. On obtient ainsi 275 mg de produit attendu.

Stade 2 : trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On porte 570 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) et ajoute 158 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On obtient ainsi 32 mg de produit attendu.

EXEMPLE 15 : trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-chlorophényl)-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-(4-chlorophényl)-9H-purin-6-amine

On procède comme à l'exemple 1 en partant de 472,5 mg de dichloro 2,6-purine, 5 ml de butanol et 398,0 mg de parachloroaniline. On obtient ainsi 700,3 mg de produit attendu.

Stade 2 : trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-chlorophényl)-9H-purine-2,6-diamine

On porte 2850 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) et ajoute 2260 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On obtient ainsi 80 mg de produit attendu.

EXEMPLE 16 : trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(3,4-dichlorophényl)-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-(3,4-dichlorophényl)-9H-purin-6-amine

On procède comme à l'exemple 1 en partant de 472,5 mg de dichloro 2,6-purine, 5 ml de butanol et 505,5 mg de métapara-3,4-dichloroaniline. On obtient ainsi 786,4 mg de produit attendu.

Stade 2 : trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(3,4-dichlorophényl)-9H-purine-2,6-diamine

On porte 2850 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) et ajoute 2140 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On obtient ainsi 50 mg de produit attendu.

EXEMPLE 17 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de butyle

Stade 1 : 4-[(2-chloro-9H-purin-6-yl)amino]-benzoate de butyle

On procède comme à l'exemple 1 en partant de 472,5 mg de dichloro 2,6-purine, 5 ml de butanol et 602,9 mg de 4-amino-

benzoate de butyle. On obtient ainsi 864,5 mg de produit attendu.

Stade 2 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de butyle

- 5 On porte 2850 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) et ajoute 2190 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On obtient ainsi 60 mg de produit attendu.

EXEMPLE 18 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de 2-(diéthylamino)éthyle

10 Stade 1 : 4-[(2-chloro-9H-purin-6-yl)amino]-benzoate de 2-(diéthylamino)éthyle

- On procède comme à l'exemple 1 en partant de 472,5 mg de dichloro 2,6-purine, 5 ml de butanol et 737,3 mg de 4-amino-
15 benzoate de NN-diéthyl amino 2-éthyle. On obtient ainsi 972,2 mg de produit attendu.

Stade 2 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de 2-(diéthylamino)éthyle

- On porte 2850 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa
20 température de fusion (70°C) et ajoute 2440 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On obtient ainsi 30 mg de produit attendu.

EXEMPLE 19 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-N-phényl-benzamide

25 Stade 1 : 4-[(2-chloro-9H-purin-6-yl)amino]-N-phényl-benzamide

- On procède comme à l'exemple 1 en partant de 195 mg de dichloro 2,6-purine, 5 ml de butanol et 272 mg de 4-amino N-phénylbenzamide. On obtient ainsi 360 mg de produit
30 attendu.

Stade 2 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-N-phényl-benzamide

- On porte 937 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa
température de fusion (70°C) et ajoute 300 mg du produit
35 obtenu au stade 1 ci-dessus. On obtient ainsi 35 mg de produit attendu.

EXEMPLE 20 : trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-(diméthyl-amino)phényl]-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-[4-(diméthylamino)phényl]-9H-purin-6-amine

On procède comme à l'exemple 1 en partant de 378 mg de dichloro 2,6-purine, 5 ml de butanol et 300 mg de
5 NN-diméthyl-p-phénylène diamine. On obtient ainsi 494 mg de produit attendu.

Stade 2 : trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-(diméthyl-amino)phényl]-9H-purine-2,6-diamine

On porte 1200 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa
10 température de fusion (70°C) et ajoute 432 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On obtient ainsi 65 mg de produit attendu.

EXEMPLE 21 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzaldéhyde

15 Stade 1 : 4-[(2-chloro-9H-purin-6-yl) amino]-benzaldéhyde

On procède comme à l'exemple 1 en partant de 189 mg de dichloro 2,6-purine, 5 ml de butanol et 149 mg de 4-aminoacétophénone. On obtient ainsi 308 mg de produit attendu.

20 Stade 2 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzaldéhyde

On porte 300 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) et ajoute 288 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On obtient ainsi 35 mg de
25 produit attendu.

EXEMPLE 22 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzamide

Stade 1 : 4-[(2-chloro-9H-purin-6-yl) amino]-benzamide

On procède comme à l'exemple 1 en partant de 189 mg de
30 dichloro 2,6-purine, 5 ml de butanol et 150 mg de 4-aminobenzamide. On obtient ainsi 329 mg de produit attendu.

Stade 2 : trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzamide

On porte 800 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa
35 température de fusion (70°C) et ajoute 289 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On obtient ainsi 147 mg de produit attendu.

EXEMPLE 23 : 4-[[2-[[4-(éthoxycarbonyl)phényl] amino]-9H-

purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 en utilisant 238 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 et 660 mg d'éthyl 4-aminobenzoate à la place du trans 1,4-diamino-
5 cyclohexane. On obtient ainsi 181 mg de produit attendu.

EXEMPLE 24 : 4-[[2-[(3-nitrophényl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 en utilisant 238 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 et 520 mg
10 de 3-nitro aniline à la place du trans 1,4-diamino-cyclohexane. On obtient ainsi 170 mg de produit attendu.

EXEMPLE 25 : 4-[[2-[(3-aminophényl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On traite 214 mg du produit de l'exemple 24 par 95 mg
15 d'oxyde de platine (PtO₂) dans un mélange de 2,6 ml d'acétate d'éthyle et 2,6 ml de méthanol en présence d'hydrogène H₂. On obtient ainsi 78 mg de produit attendu.

EXEMPLE 26 : 4-[[2-[[4-diméthylamino]phényl]amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 en utilisant 238 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 et 520 mg
20 de NN-diméthyl-p-phénylène diamine à la place du trans 1,4-diaminocyclohexane. On obtient ainsi 65 mg de produit attendu.

EXEMPLE 27 : 4-[[2-(cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 en utilisant 238 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 et 0,86 ml
30 de cyclohexylamine à la place du trans 1,4-diamino-cyclohexane. On obtient ainsi 121 mg de produit attendu.

EXEMPLE 28 : 4-[[2-[[3-(éthoxycarbonyl)phényl]amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 en utilisant 238 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 et 567 mg
35 de méthyl-3 aminobenzoate à la place du trans 1,4-diamino-cyclohexane. On obtient ainsi 305 mg de produit attendu.

EXEMPLE 29 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

On a préparé des comprimés répondant à la formule

suivante :

Produit de l'exemple 1..... 0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à 1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,
5 stéarate de magnésium).

Partie pharmacologique :

1) Test d'inhibition de l'activité de CIV-CDK (CIV1)

10 a) PREPARATION des réactifs

-(1)- cocktail enzyme 3X

967µl Tampon [Tris-HCl 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5]
15 - 0,1% BSA + 30µl Cdk2 (1 mg/ml)
+ 3µl CaCiv1 (0,4 mg/ml)

Préciser origine de CIV1

20 -(2)- cocktail Inhibiteurs 3X

préparer une gamme 3X d'inhibiteur en 3 % DMSO-Tampon
[Tris-HCl 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5] -0,1% BSA

25 exemple de gamme : 200 ; 100 ; 30 ; 20 ; 10 ; 3 ; 2 ; 1 ;
0,3 ; 0µM

-(3)- cocktail ATP 3X

30 12,2µl [³³P]ATP + 305µl Tampon 10X kinase + 700µl Eau
Tampon 10X kinase = 0,5M Tris - 0,1M MgCl₂ - 1mM Na₂VO₄ - 10mM
DTT - 15µM ATP- pH 7,5 + 1 comprimé d'inhibiteurs de
protéases (Complete EDTA FreeTM) pour 5 ml de Tampon

35 b) Réalisation du test

1)-mélanger 30µl du cocktail enzyme 3X (1) avec 30µl du
cocktail Inhibiteur 3X (2)

- 2) -ajouter 30 μ l du cocktail ATP 3X (3) (début de la réaction)
 3) -Incuber 30mn à T° ambiante (20 à 25°C)
 4) -arrêter la réaction en ajoutant 250 μ l de Tampon [Tris-HCl
 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5] - 0,1% BSA - 25mM EDTA
 5) -répartir 100 μ l dans une plaque Coatée avec des anticorps
 dirigés contre le substrat de la réaction
 6) -incuber 60mn à T° ambiante en agitation douce puis laver 3
 fois avec 300 μ l
 Tampon [Tris-HCl 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5] - 0,05%
 Tween20-
 9) -Mettre la plaque à sécher 30 mn à 37°C
 10) -Mettre à compter dans un compteur à scintillation

- c) Résultats obtenus exprimés en IC 50 exprimés en
 15 micromolaire

	produit	IC50 en micromolaire
	exemple 1	0,5
	exemple 11	2,5
20	exemple 14	2,0
	exemple 16	2,9
	exemple 17	5,6
	exemple 18	4,3
	exemple 19	3,8

25

2) Test CMI Candida albicans

- Un nombre constant de cellules d'une souche donnée est
 mis en présence de concentrations croissantes d'un
 antifongique, dans des conditions pris du NCCLS (National
 30 Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997. Reference
 method for broth dilution antifungal susceptibility testing
 of yeasts. Approved Standard M27-A. NCCLS, Villanova, Pa.);
 la concentration minimale avec laquelle on observe une
 réduction du trouble visible de la croissance cellulaire (au
 35 moins 80 % par report à une control sans produit) est la
 Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de l'antifongique
 vis-à-vis de la souche testée.

Supplémenter le milieu RPMI 1640 (liquide) sans

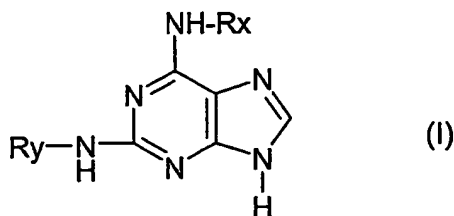
- L-glutamine avec de la L-glutamine (0,3 g/l ou 10,5 ml d'une solution à 200 mM) et tamponner avec 34,54 g/l (0,165M) de M morpholinepropanesulfonic acid (MOPS). Stériliser le milieu par filtration. Distribuer 100 μ l de milieu RPMI dans chaque
- 5 puits d'une microplaque à 96 puits. Distribuer le volume adéquat de la solution d'antifongique dans la première colonne de la microplaque et compléter avec du milieu à 200 μ l. Diluer de 2 en 2 de façon à établir une gamme de 11 concentrations dans chaque ligne de la microplaque. Le 12ème
- 10 puits de chaque rangée servira de témoin de croissance. Préparer la suspension cellulaire à partir d'une culture (liquide ou agar) ou d'une ampoule congelée, la diluer en milieu RPMI pour obtenir une suspension cellulaire à 5×10^3 - 2×10^4 cellules/ml. Distribuer 100 μ l de la suspension
- 15 cellulaire dans la microplaque. La lecture de la CMI pour toutes espèces de Candida est faite après 24 - 48 h, pour Cryptococcus et Aspergillus après 48 - 72 h d'incubation à 37°C en atmosphère normale. La lecture de la CMI est faite par lecture visuelle en déterminant le puits qui contient la
- 20 plus faible dose d'antifongique qui provoque une inhibition d'au moins 80 % de la croissance du champignon.

Produit	CMI en μ g/ml
15	100
16	25
25 17	12,5

REVENDICATIONS

1) Utilisation des produits de formule (I) :

5



10

dans laquelle :

Rx représente $-(Z)_n-R_1$ avec

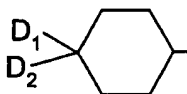
Z représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-COO-$, $-CONH-$ ou $-(CH_2)_2-NR_6-$,

15 n représente l'entier 0 ou 1,

R₁ est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle, $-CH_2$ -aryle, $-SO_2$ -aryle, hétérocyclique, $-CH_2$ -hétérocyclique, alkyle et $-SO_2$ -alkyle,

R_y représente le radical phényle éventuellement substitué ou

20 le radical :



avec D₁ et D₂ soit, identiques ou différents, sont choisis

25 parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR₅, soit forment ensemble le radical $=O$ ou $=N-OR_4$,

R₄ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,

30 aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle ou aryle,

R₅ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical $-COOtBu$ (Boc),

R₆ représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou

35 cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf spécifié),

tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle, phényle et

5 hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux à fonction acide et

10 isostères d'acide et les radicaux -NHR₄, NR₄R₄', -COR₄, -COOR₄ et -CONHR₄ dans lesquels R₄ a la signification indiquée ci-dessus et R₄', identique ou différent de R₄, est choisi parmi les valeurs de R₄,

tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus

15 étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone,

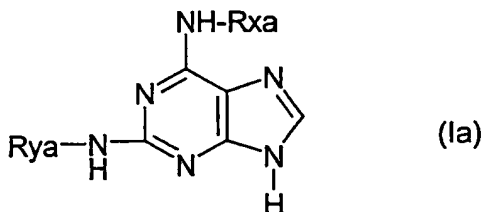
tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

20 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule

25 (I), pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques.

2) Utilisation telle que définie à la revendication 1, des produits de formule (I) telle que définie à la revendication

30 1 répondant à la formule (Ia) :



dans laquelle :

Rxa représente $-(Za)_n-R1a$ avec

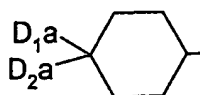
Za représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$ ou $-(CH_2)_2-NR6a-$,

n représente l'entier 0 ou 1,

- 5 R1a est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, $-SO_2$ -phényle, pyridyle, $-CH_2$ -pyridyle, alkyle, $-SO_2$ -alkyle et pipéridinyle,

Rya représente le radical phényle éventuellement substitué ou le radical :

10



- avec D1a et D2a soit, identiques ou différents, sont choisis
15 parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR5a, soit forment ensemble le radical $=O$ ou $=N-OR4a$,

- R4a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
20 aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle ou phényle,

R5a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical $-COOtBu$ (Boc),

- R6a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle
25 renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,

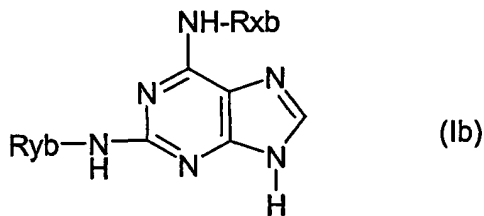
- 30 tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les

- 35 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, $-NHR4a$, $NR4aR4a'$, $-COR4a$, $-COOR4a$ et $-CONHR4a$ dans lesquels R4a a la signification indiquée ci-

- dessus et R4a', identique ou différent de R4a, est choisi parmi les valeurs de R4a, et les radicaux SO₃H, PO(OH)₂, NH-SO₂-CF₃, NH-SO₂-NH-V et NH-SO₂-NH-CO-V dans lesquels V représente un radical phényle, alkyle ou alkényle, les
- 5 radicaux alkyle et alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle
- 10 dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone, les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes
- 15 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).
- 20 3) Utilisation telle que définie à la revendication 1 des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ib) :

25

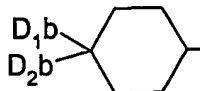


dans laquelle :

- 30 Rxb représente -(Zb)_n-R1b avec
 Zb représente le radical divalent -CH₂-, -SO₂-, -CO- ou -(CH₂)₂-NR_{6b}-,
 n représente l'entier 0 ou 1,
 R1b est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux
- 35 phényle, -CH₂-phényle, -SO₂-phényle, pyridyle, -CH₂-pyridyle, alkyle, -SO₂-alkyle et pipéridinyle, dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4 atomes de carbone et les radicaux alkyle et phényle et pipéridinyle

sont éventuellement substitués comme indiqué ci-après,
Ryb représente le radical phényle éventuellement substitué ou
le radical :

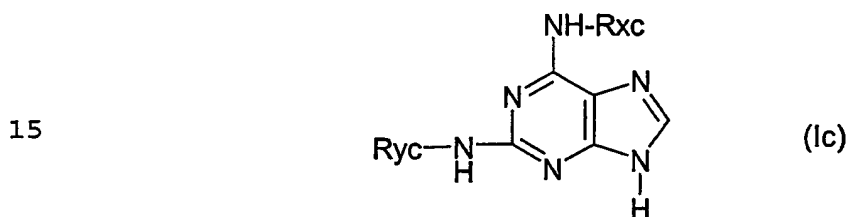
5



avec D1b et D2b soit, identiques ou différents, sont choisis
parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux
alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4
10 atomes de carbone et les radicaux NHR5b, soit forment
ensemble le radical =O ou =N-OR4b,
R4b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, dans
lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes de
15 carbone, phényle, -CH₂-phényle ou le radical cycloalkyle
renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement
substitué par le radical -NHR3b,
R5b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le
20 radical -COOtBu (Boc),
R6b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle
renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle
renfermant au plus 6 atomes de carbone ou -CH₂-phényle,
tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et
25 pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement
substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro,
trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus
4 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, -
30 NHR4b, NR4BR4b', -COR4b et -CONHR4b dans lesquels R4b a la
signification indiquée ci-dessus, et R4b' identique ou
différent de R4b est choisi parmi les valeurs de R4b, et les
radicaux SO₃H, PO(OH)₂ et NH-SO₂-CF₃,
tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus
35 étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs
radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle
dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes
de carbone,

les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
 5 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ib).

4) Utilisation telle que définie à la revendication 1, des
 10 produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ic) :

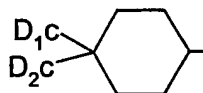


dans laquelle :

Rxc représente $-(Zc)_n-R1c$ avec

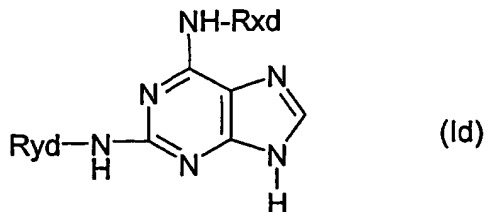
20 Zc représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-(CH_2)_2-NH-$, $-(CH_2)_2-Nalkyle$, $-(CH_2)_2-N-CH_2$ -phényle dans lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de
 25 carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifié, n représente l'entier 0 ou 1, R1c est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, $-SO_2$ -phényle, pyridyle, alkyle, $-SO_2$ -alkyle, et pipéridinyle éventuellement substitué sur
 30 l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou carboxy estérifié par un radical alkyle, étant entendu que dans ces radicaux, tous les radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre,
 35 salifié ou estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, trifluorométhoxy,

alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifié ou salifié, -NHR_{4c}, NR_{4c}R_{4c}' et -CONHR_{4c} dans lesquels R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH₂, et R_{4c}' identique ou différent de R_{4c} est choisi parmi les valeurs de R_{4c}, R_{yc} représente soit le radical phényle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, nitro et carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, soit le radical :



avec D_{1c} et D_{2c} soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH₂, -NH-COOtBu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic).

5) Utilisation telle que définie à la revendication 1 des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Id) :

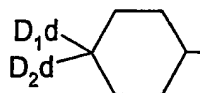


dans laquelle :

Rxd représente $-(Zd)_n-R1d$ avec Zd représente un radical divalent $-CH_2-$ ou $-(CH_2)_2-NH$,
n représente l'entier 0 ou 1,

- 5 R1d est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, pyridyle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou carboxy estérifié par un radical alkyle, étant entendu que dans tous ces radicaux, les
 - 10 radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les
 - 15 radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifié ou salifié, $-NHR_4c$, NR_4cR_4c' et $-CONHR_4c$ dans lesquels R4c représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de
 - 20 carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH_2 , et R4c' identique ou différent de R4c, est choisi parmi les valeurs de R4c,
- Ryd représente soit le radical phényle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux amino,
- 25 alkylamino, dialkylamino, nitro et carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, soit le radical :

30

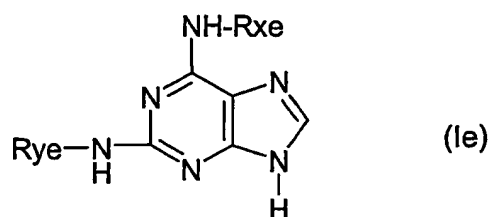


- avec D1d et D2d, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4
- 35 atomes de carbone et les radicaux $-NH_2$, $-NH-COOtBu$ ou $-NHalkyle$ dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical $=O$ ou $=N-Oalkyle$, dans lequel le radical alkyle

68

linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Id).

6) Utilisation telle que définie à la revendication 1 des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ie) :



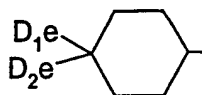
dans laquelle :

Rxe représente $-(Z_e)_n-R_{1e}$ avec

Ze représente un radical divalent $-CH_2-$ ou $-(CH_2)_2-NH$,
 n représente l'entier 0 ou 1,
 R_{1e} est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, carboxy estérifié par un radical alkyle ou phénylalkyle, étant entendu que dans tous ces radicaux, les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, amino, alkylamino, dialkylamino, acyle, renfermant au plus 4 atomes de carbone, et les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone lui-même éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phénylamino, amino ou carboxy amidifié par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phénylamino,
 Rye représente soit le radical phényle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux amino,

alkylamino, dialkylamino, nitro et carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, soit le radical :

5



avec D₁e et D₂e représentent l'un l'atome d'hydrogène et
 10 l'autre le radical -NH₂ éventuellement substitué par un radical -COOtBu ou -alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Ie) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
 15 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ie).

7) Produits de formule (I) telle que définie à la revendica-
 20 tion 1 dont les noms suivent :

- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- Trichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-(2-aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- 25 - Dichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-propyl-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-(phénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-(4-méthoxyphényl)-1H-purine-2,6-diamine
- 30 - Dichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine
- 35 - Trichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-[2-[(phénylméthyl)amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-[(3,4-diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine

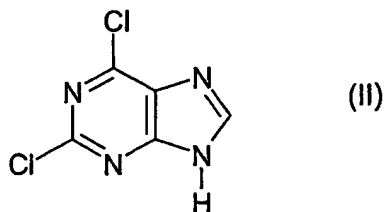
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- 5 - Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine
- - trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 10 - - trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-chlorophényl)-9H-purine-2,6-diamine
- - trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(3,4-dichloro-phényl)-9H-purine-2,6-diamine
- 15 - - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de butyle
- - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de 2-(diéthylamino)éthyle
- - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-N-phényl-benzamide
- 20 - - trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-(diméthyl-amino)phényl]-9H-purine-2,6-diamine
- - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzaldéhyde
- 25 - - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzamide
- - 4-[[2-[[4-(éthoxycarbonyl)phényl]amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- - 4-[[2-[(3-nitrophényl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 30 - - 4-[[2-[(3-aminophényl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- - 4-[[2-[[4-(diméthylamino)phényl]amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 35 - - 4-[[2-(cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- - 4-[[2-[[3-(éthoxycarbonyl)phényl]amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle.

71

8) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dont les noms suivent :

- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclo-hexyl) amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 5 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(3,4-dichloro-phényl)-9H-purine-2,6-diamine
- 10 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de butyle
- trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate de 2-(diéthylamino)éthyle
- 15 - trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-N-phényl-benzamide.

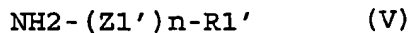
9) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on
20 soumet le composé de formule (II) :



25

que l'on soumet aux réactions de l'une quelconque des voies 1 à 6 suivantes:

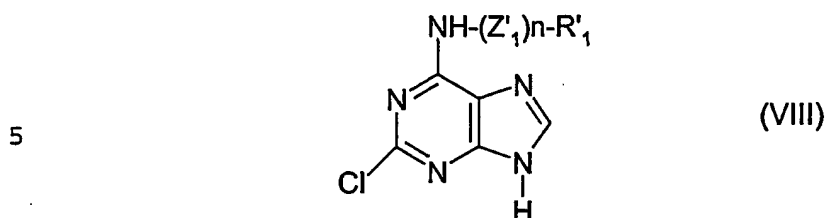
soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (II)
30 à une réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée à la
35 revendication 1 pour R1, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et n représente l'entier 0 ou 1 et lorsque n représente 1, alors Z1' représente -CH2

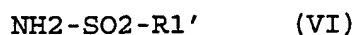
72

pour obtenir un produit de formule (VIII) :

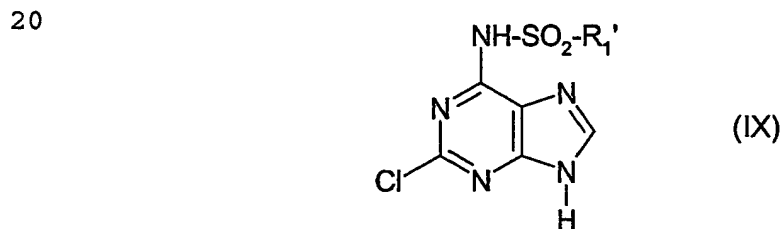


dans laquelle R1' et Z1' ont les significations indiquées ci-dessus,

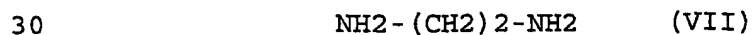
10 soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec un composé de formule (VI):



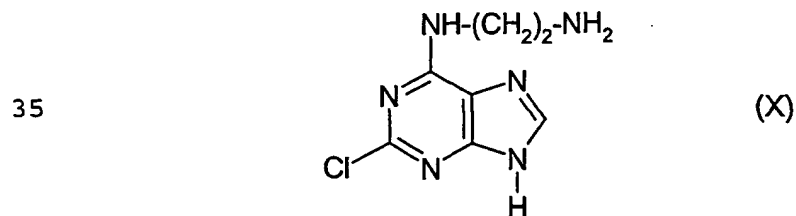
15 dans laquelle R1' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R1, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
pour obtenir un produit de formule (IX) :



25 dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
soit, selon la voie 3, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec le composé de formule (VII):



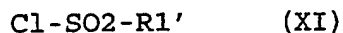
pour obtenir un produit de formule (X):



73

produit de formule (X) que l'on soumet :

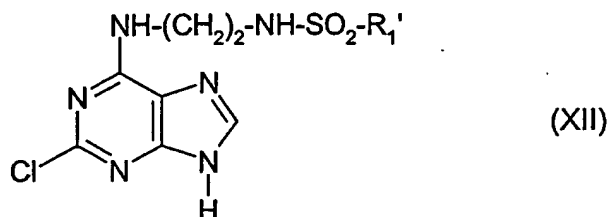
soit à une réaction avec un composé de formule (XI) :



5

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
pour obtenir un composé de formule (XII) :

10



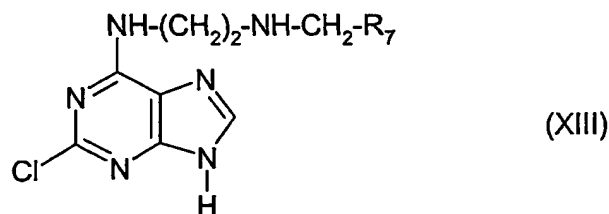
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,

15 soit à une réaction en présence d'un réducteur avec un
produit de formule (XVII) :



20 dans laquelle R7 représente un radical aryle, hétérocyclique
ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis pour le
radical R1 à la revendication 1 dans lesquels les éventuelles
fonctions réactives sont éventuellement protégées,
pour obtenir un produit de formule (XIII) :

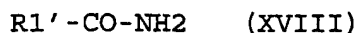
25



30

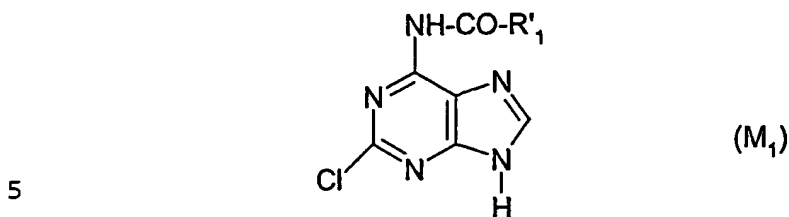
dans laquelle R7 a la signification indiquée ci-dessus,
soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (II)
à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :

35

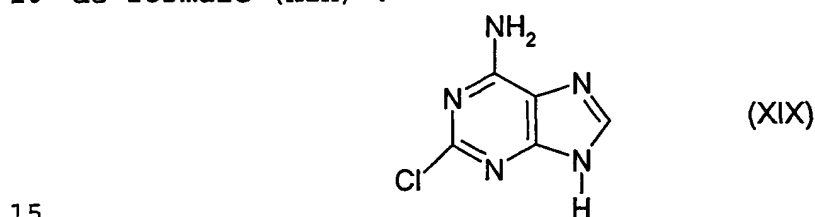


dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
pour obtenir un produit de formule (M1) :

74



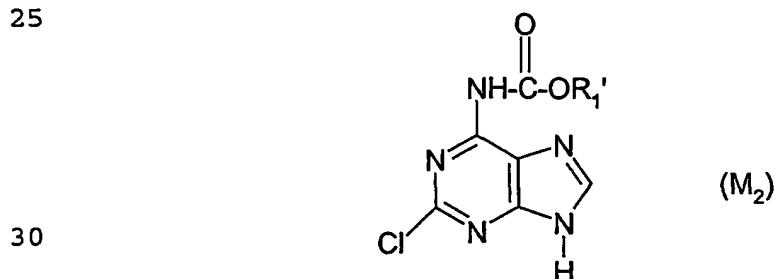
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule
 (IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit
 10 de formule (XIX) :



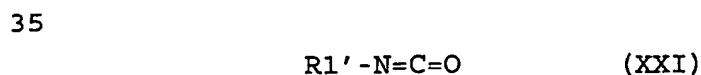
produit de formule (XIX) que l'on soumet :
ou bien, selon la voie 5, à une réaction avec un produit de
 formule (XX):



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
 pour obtenir un produit de formule (M2) :



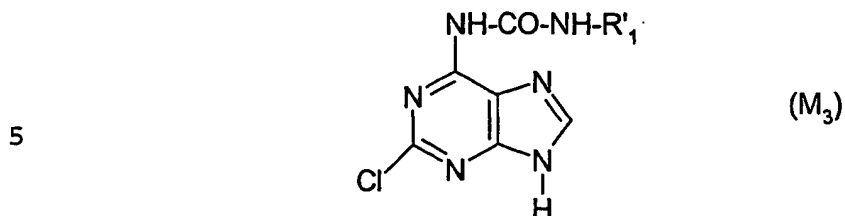
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
ou bien, selon la voie 6, à une réaction avec un produit
 isocyanate de formule (XXI) :



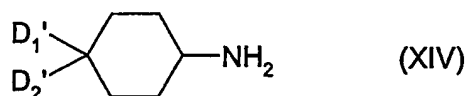
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,

75

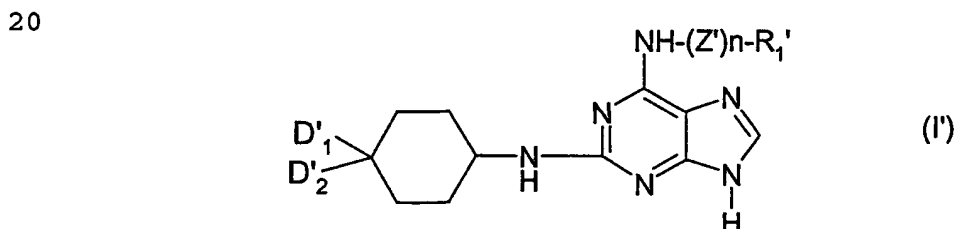
pour obtenir un produit de formule (M3) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et
10 M3 que l'on peut soumettre à une réaction avec un composé de
formule (XIV) :



15 dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées à
la revendication 1 respectivement pour D1 et D2 dans
lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éven-
tuellement protégées par des groupements protecteurs,
pour obtenir un produit de formule (I') :

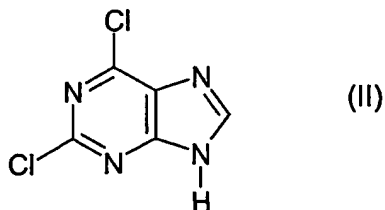


25 dans laquelle R1', R3', D1' et D2' ont les significations
indiquées ci-dessus et Z' a la signification indiquée à la
revendication 1 pour Z dans laquelle les éventuelles
fonctions réactives sont éventuellement protégées par des
30 groupements protecteurs,
les produits de formule (I') ayant la signification indiquée
à la revendication 1 pour les produits de formule (I) dans
laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuelle-
ment protégées par des groupements protecteurs,
35 produits de formule (I') qui peuvent être des produits de
formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de
formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire,
à l'une ou plusieurs des réactions de transformations

suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
 - b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
 - 5 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
 - d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
 - e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou
 - 10 estérifié en fonction alcool,
 - f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
 - g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction
 - 15 aldéhyde, acide ou cétone,
 - h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
 - i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 - 20 j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
 - k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
- 25 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

- 10) Procédé de préparation des produits de formule (Id) répondant à la formule (I) telle que définie à la
- 30 revendication 1 caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

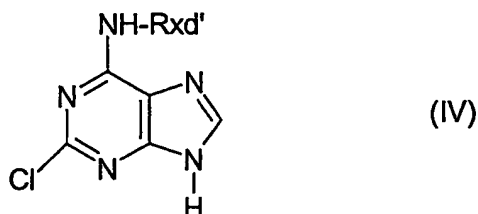


à une réaction avec un composé de formule (III) :



5 dans laquelle Rxd' a la signification indiquée à la revendication 9 pour Rxd, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IV) :

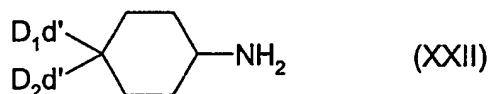
10



15

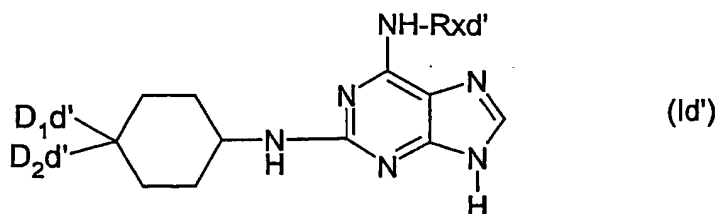
dans laquelle Rxd' a la signification indiquée ci-dessus, produits de formule (IV) que l'on peut soumettre à une réaction avec un composé de formule (XXII) :

20



dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour D1 et D2 dans
25 lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (Id') :

30



35 dans laquelle Rxd', D1d' et D2d' ont les significations indiquées ci-dessus, les produits de formule (Id') ayant la signification indiquée à la revendication 1 pour les produits de formule (Id) dans

- laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, produits de formule (Id') qui peuvent être des produits de formule (Id) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de
- 5 formule (Id), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
 - b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction
 - 10 tion acide,
 - c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
 - d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
 - 15 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
 - f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
 - 20 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
 - h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
 - i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
 - 25 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 - j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
 - k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
 - 30 lesdits produits de formule (Id) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

- 11) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle
- 35 que définie à la revendication 7 ou 8, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Id).

12) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 11.

5

13) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie à la revendications 7 ou 8 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de
10 maladies fongiques.

14) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de
15 médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques telles que notamment les candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et coccidoidoses.

15) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis
20 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies causées par Candida albicans.

25 16) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de la candidose systémique.

30

17) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ayant des propriétés antifongiques comme inhibiteurs de protéines kinases CIV1 de Candida albicans.

35 18) Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un inhibiteur de protéines kinases CIV1 de Candida albicans tels que définis à la revendication 17.

19) Utilisation des compositions telles que définies à la revendication 18 comme agents antifongiques.

5 20) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (IX), (X), (XII), (XIII), M1, M2 et M3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/04051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D473/16 C07D473/40 A61K31/52 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 49018 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;CARAVATTI GIORGIO (CH); NOVARTIS AG (CH); IM) 24 August 2000 (2000-08-24) pages 52-59 et 65-66; revendications ---	1,7-9, 11-20
Y	WO 99 07705 A (MEIJER LAURENT ;SCHULTZ PETER (US); KIM SUNG HOU (US); UNIV CALIFO) 18 February 1999 (1999-02-18) page 33 -page 37; claims ---	1,7-9, 11-20
Y	WO 98 05335 A (CV THERAPEUTICS INC ;BLUM CHERI LYNN (US); LUM ROBERT T (US); MACK) 12 February 1998 (1998-02-12) page 21 -page 31; claims ---	1,7-9, 11-20
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 February 2002

Date of mailing of the international search report

06/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01/04051

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 20842 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ;MEIJER LAURENT (FR); BISAGNI EMILE (FR); L) 12 June 1997 (1997-06-12) cited in the application claims	1-20
A	WO 97 16452 A (CIBA GEIGY AG ;ZIMMERMANN JUERG (CH); CAPRARO HANS GEORG (CH); PET) 9 May 1997 (1997-05-09) claims	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/04051

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0049018	A	24-08-2000	AU 3804500 A	04-09-2000
			BR 0008365 A	13-11-2001
			WO 0049018 A1	24-08-2000
			EP 1153024 A1	14-11-2001
			US 2002016329 A1	07-02-2002
WO 9907705	A	18-02-1999	AU 735127 B2	28-06-2001
			AU 8773098 A	01-03-1999
			EP 1003746 A1	31-05-2000
			JP 2001516694 T	02-10-2001
			WO 9907705 A1	18-02-1999
WO 9805335	A	12-02-1998	US 5866702 A	02-02-1999
			AU 731778 B2	05-04-2001
			AU 3900097 A	25-02-1998
			BR 9710801 A	27-11-2001
			CN 1231611 A	13-10-1999
			EP 1021186 A1	26-07-2000
			HU 9902414 A2	28-04-2001
			JP 2000515550 T	21-11-2000
			NO 990466 A	25-03-1999
			PL 331408 A1	19-07-1999
			WO 9805335 A1	12-02-1998
WO 9720842	A	12-06-1997	FR 2741881 A1	06-06-1997
			CA 2238843 A1	12-06-1997
			EP 0874847 A1	04-11-1998
			WO 9720842 A1	12-06-1997
			JP 2000501408 T	08-02-2000
WO 9716452	A	09-05-1997	US 6316456 B1	13-11-2001
			AU 7296896 A	22-05-1997
			BR 9611157 A	30-03-1999
			CA 2234609 A1	09-05-1997
			CN 1202896 A , B	23-12-1998
			WO 9716452 A1	09-05-1997
			EP 0874846 A1	04-11-1998
			JP 11514336 T	07-12-1999
			ZA 9609168 A	01-05-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 D de Internationale No
 PCT/FR 01/04051

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D473/16 C07D473/40 A61K31/52 A61P31/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 00 49018 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;CARAVATTI GIORGIO (CH); NOVARTIS AG (CH); IM) 24 août 2000 (2000-08-24) pages 52-59 et 65-66; revendications	1,7-9, 11-20
Y	WO 99 07705 A (MEIJER LAURENT ;SCHULTZ PETER (US); KIM SUNG HOU (US); UNIV CALIFO) 18 février 1999 (1999-02-18) page 33 -page 37; revendications	1,7-9, 11-20
Y	WO 98 05335 A (CV THERAPEUTICS INC ;BLUM CHERI LYNN (US); LUM ROBERT T (US); MACK) 12 février 1998 (1998-02-12) page 21 -page 31; revendications	1,7-9, 11-20
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 26 février 2002		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 06/03/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

le internationale No
PCT/FR 01/04051

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 20842 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ;MEIJER LAURENT (FR); BISAGNI EMILE (FR); L) 12 juin 1997 (1997-06-12) cité dans la demande revendications	1-20
A	WO 97 16452 A (CIBA GEIGY AG ;ZIMMERMANN JUERG (CH); CAPRARO HANS GEORG (CH); PET) 9 mai 1997 (1997-05-09) revendications	1-20

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

de Internationale No
PCT/FR 01/04051

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0049018	A	24-08-2000	AU 3804500 A BR 0008365 A WO 0049018 A1 EP 1153024 A1 US 2002016329 A1	04-09-2000 13-11-2001 24-08-2000 14-11-2001 07-02-2002
WO 9907705	A	18-02-1999	AU 735127 B2 AU 8773098 A EP 1003746 A1 JP 2001516694 T WO 9907705 A1 US 6255485 B1	28-06-2001 01-03-1999 31-05-2000 02-10-2001 18-02-1999 03-07-2001
WO 9805335	A	12-02-1998	US 5866702 A AU 731778 B2 AU 3900097 A BR 9710801 A CN 1231611 A EP 1021186 A1 HU 9902414 A2 JP 2000515550 T NO 990466 A PL 331408 A1 WO 9805335 A1	02-02-1999 05-04-2001 25-02-1998 27-11-2001 13-10-1999 26-07-2000 28-04-2001 21-11-2000 25-03-1999 19-07-1999 12-02-1998
WO 9720842	A	12-06-1997	FR 2741881 A1 CA 2238843 A1 EP 0874847 A1 WO 9720842 A1 JP 2000501408 T US 6316456 B1	06-06-1997 12-06-1997 04-11-1998 12-06-1997 08-02-2000 13-11-2001
WO 9716452	A	09-05-1997	AU 7296896 A BR 9611157 A CA 2234609 A1 CN 1202896 A , B WO 9716452 A1 EP 0874846 A1 JP 11514336 T ZA 9609168 A	22-05-1997 30-03-1999 09-05-1997 23-12-1998 09-05-1997 04-11-1998 07-12-1999 01-05-1997